日本国特許庁 JAPAN PATENT OFFICE

16.7.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application:

2003年 7月16日

出 願 番 号
Application Number:

特願2003-197807

[ST. 10/C]:

[JP2003-197807]

REC'D 02 SEP 2004

WIPO PCT

出 願 人
Applicant(s):

株式会社医薬分子設計研究所

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office 2004年 8月19日

)· "



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】

特許願

【整理番号】

A31467M

【提出日】

平成15年 7月16日

【あて先】

特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】

東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F

株式会社医薬分子設計研究所内

【氏名】

板井 昭子

【発明者】

【住所又は居所】

東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F

株式会社医薬分子設計研究所内

【氏名】

武藤 進

【特許出願人】

【識別番号】 597051148

【氏名又は名称】 株式会社医薬分子設計研究所

【代理人】

【識別番号】 110000109

【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

【代表者】

今村 正純

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 170347

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205221

【プルーフの要否】 要

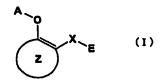
【書類名】 明細書

【発明の名称】 皮膚色素沈着の治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I):

【化1】



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基(該連結基は置換基を有していてもよい)を表し、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環 Z は、式 - O - A (式中、A は上記定義と同義である)及び式 - X - E (式中、X 及び E は上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式 - O - A (式中、A は上記定義と同義である)及び式 - X - E (式中、X 及び E は上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す)で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、皮膚への色素沈着及び/又は皮膚癌発生の予防及び/又は治療のための医薬。

【請求項2】 Xが、下記連結基群 α より選択される基(該基は置換基を有していてもよい)である請求項1に記載の医薬。

[連結基群 a] 下記式:

[1]

(式中、左側の結合手が環2に結合し右側の結合手がEに結合する)

【請求項3】 Xが、下記式:

【化3】

(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する) で表される 基 (該基は置換基を有していてもよい) である請求項 2 に記載の医薬。

【請求項4】 Aが、水素原子である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の 医薬。

【tink項6】 環Ζが、下記環群β:

[環群 β] ベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、及びカルバゾール環

より選択される環(該環は、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい)である請求項5に記載の医薬。

【請求項7】 環乙が、式一〇一A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式一X一E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項6に記載の医薬。

【請求項8】 環Zが、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他にハロゲン原子を更に有するベンゼン環である請求項7に記載の医薬。

【請求項9】 環Zが、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に置換基を更に有していてもよいナフタレン環である請求項6に記載の医薬。

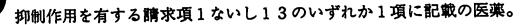
【請求項10】 Eが、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基である請求項1ないし9のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項11】 Eが、置換基を有していてもよいフェニル基である請求項10 に記載の医薬。

【請求項12】 Eが、3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル基である 請求項11に記載の医薬。

【請求項13】 Eが、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリール基である請求項10に記載の医薬。

【請求項14】 紫外線照射に起因するメラノサイトの形質変化及び/又は増殖



【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚への紫外線照射に起因する色素沈着及び皮膚癌発生の予防及び/又は治療に有効な医薬に関する。

[0002]

【従来の技術】

皮膚への紫外線照射は、皮膚に火傷に似たダメージを与え且つ皮下へ色素沈着を 誘導し皮膚を黒変させる。この現象は日焼けとして良く知られているが、皮下へ の色素沈着のメカニズムがはっきりしてきたのは最近のことである。皮膚に紫外 線があたるとその刺激によりTNF(腫瘍壊死因子)、IL-1(インターロイキン-1)、bFGF(塩基性線維芽細胞成長因子)等のサイトカインが分泌され、その刺 激によりメラニン産生細胞であるメラノサイトが形質変化、増殖し、メラニン色 素が多量に合成され、それが表皮のケラチノサイトに移動、沈着し皮膚の黒変が 起こるというものである(非特許文献1参照。)。従って、紫外線照射に起因す る皮膚への色素沈着を防止するためには、皮膚にあたる紫外線の抑制、メラノサ イトの増殖抑制またはメラニン色素の合成阻害が考えられる。紫外線の抑制剤に ついては、皮膚への塗布剤として実用化されているが、持続時間が短く、まだ紫 外線の抑制効果も十分でない。メラニン色素の合成阻害剤についても、塗布剤と して実用化されているが、その効果も十分とは言えないばかりか、その成分の代 表例として知られているコウジ酸には発ガン性があることが知られるに至った。 今のところ、紫外線照射に起因する皮膚の色素沈着防止については十分に有効な 手段がないのが現状である。

[0003]

また、皮膚への紫外線照射が、皮膚癌を発生させる原因となっていることは周知の事実となっているが、その際の発癌のメカニズムについても紫外線照射に起因する細胞の形質変化及び増殖が注目されている(非特許文献2参照。)。紫外線は細胞増殖刺激を与えると同時に組織の細胞のDNAにも損傷を与える可能性もあ

るため、増殖をしている細胞の中に異常増殖をするものが出現し、メラノーマ等 の皮膚癌を発症するというものである。

従って、紫外線照射時のメラノサイトの安全な細胞の形質変化及び/又は増殖抑制剤は、色素沈着の抑制のみならず、皮膚癌発生の予防効果も期待できると考えられるが、これまでにそのような薬剤の報告はない。

[0004]

一方、N-フェニルサリチルアミド誘導体は、特許文献1に植物成長阻害剤としての開示があり、医薬としては特許文献2~4に抗炎症剤として開示されている。また、特許文献5~7にNF- κ B阻害剤として、特許文献8にサイトカイン産生抑制剤として開示されている。しかしながら、上記特許文献1~8には、それらに記載された化合物が、皮膚への色素沈着及び/又は皮膚癌発生の予防及び/又は治療に有用であること、ならびに紫外線照射に起因するメラノサイトの形質変化及び/又は増殖抑制作用を有することは示唆ないし教示されていない。

【特許文献1】 米国特許第4358443号明細書

【特許文献2】 欧州特許第0221211号明細書

【特許文献3】 特開昭62-99329号公報

【特許文献4】 米国特許第6117859号明細書

【特許文献5】 国際公開第99/65499号パンフレット

【特許文献6】 国際公開第02/49632号パンフレット

【特許文献7】 国際公開第02/076918号パンフレット

【特許文献8】 国際公開第02/051397号パンフレット

【非特許文献1】 「アメリカン・ジャーナル・オブ・パソロジー (American Journal of Pathology)」, (米国), 2001年, 第158巻, 第3号, p. 943-953

【非特許文献2】 「キャンサー・リサーチ (Cancer Research)」, (米国), 2002年, 第62巻, 第22号, p. 6724-6730

[0005]

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】 本発明の課題は、紫外線照射時の皮膚への色素沈着を抑制するとともに皮膚癌の 発生も抑制する医薬を提供することにある。本発明者らは上記の課題を解決すべく一般的に毒性の低いと言われ、サイトカイン遊離抑制効果の知られているサリチルアミド誘導体の紫外線刺激下でのメラノサイトの増殖抑制作用について鋭意研究した結果、Nー置換サリチルアミド誘導体、とりわけN・アリールサリチルアミド誘導体、特にアニリン部分の2,5位又は3,5位が置換されたNーフェニルサリチルアミド誘導体、チアゾール環の4,5位が置換されたNー(チアゾールー2―イル)サリチルアミド誘導体が、紫外線刺激下でのメラノサイトの形質変化及び増殖の抑制作用において極めて優れた活性を有しており、皮膚への色素沈着または皮膚癌発生の予防及び/又は治療を達成できることを見出した。また、さらにその類縁体であるヒドロキシアリール誘導体についても検討を行い、本発明を完成するに至った。

[0006]

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式(I):

【化4】

(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基(該連結基は置換基を有していてもよい)を表し、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Zは、式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す)で表される化合物及び薬理学的

に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、皮膚への色素沈着及び/又は皮膚癌発生の予防及び/又は治療のための医薬を提供するものである。

[0007]

本発明により提供される好適な医薬としては、

(2) Xが、下記連結基群 αより選択される基(該基は置換基を有していてもよい) である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬

[連結基群 a] 下記式:

【化5】

(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

[0008]

(3) Xが、下記式:

[11:6]

(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する) で表される 基 (該基は置換基を有していてもよい) である化合物及び薬理学的に許容される

その塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

- (4) Aが、水素原子である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、
- (5) 環乙が、C6~C10のアレーン(該アレーンは、式一〇一A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式—X—E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい)、又は5ないし13員のヘテロアレーン(該ヘテロアレーンは、式一〇一A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式—X—E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬医薬、

[0009]

(6) 環 Z が、下記環群 β:

[環群 β] ベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、ピリジン環、インドール 環、キノキサリン環、及びカルバゾール環

より選択される環(該環は、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(7) 環 Z が、式 - O - A (式中、A は - 般式 (I) における定義と同義である)及び式 - X - E (式中、X及び E は - 般式 (I) における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

[0010]

- (8) 環 Z が、式 O A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である)及び式 X E (式中、X 及び E は一般式 (I) における定義と同義である)で表される基の他にハロゲン原子を更に有するベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、
- (9) 環 Z が、式 O A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である)及び式 X E (式中、X 及び E は一般式 (I) における定義と同義である)で表される基の他に置換基を更に有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、
- (10) Eが、置換基を有していてもよいC6~C10のアリール基、又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

[0011]

- (11) Eが、置換基を有していてもよいフェニル基である化合物及び薬理学的 に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群か ら選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、
- (12) Eが、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、
- (13) Eが、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリール基である化合物 及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物 からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬を挙げることがで きる。

[0012]

別の観点からは、本発明により、上記の(1)~(13)の医薬の製造のための上記の各物質の使用が提供される。

また、本発明により、ヒトを含む哺乳類動物において、皮膚への色素沈着及び/

又は皮膚癌発生を予防及び/又は治療する方法であって、上記物質の予防及び/ 又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される

さらに本発明により、上記物質を含むは紫外線照射に起因するメラノサイトの形質変化及び/又は増殖の抑制剤が提供される。例えば、日焼け時の色素沈着、アトピー性皮膚炎等の皮膚の炎症に伴なうメラノサイトの形質変化及び増殖による色素沈着、増殖性刺激に起因するメラノサイトの形質変化及び増殖による色素沈着、メラノサイト増殖性の疾患における色素沈着の予防及び/又は治療などに本発明の医薬を用いることができる。

さらに別の観点からは、上記の物質を美白成分として含む化粧料が提供される。 さらに、本発明の化合物は細胞増殖性サイトカイン分泌抑制活性を示すことから 、ケロイド、乾癬等の細胞細胞増殖性の皮膚疾患の予防及び/又は治療にも有用 である。

[0013]

【発明の実施の形態】

本発明の理解のために「国際公開第02/49632号パンフレット」の開示を参照することは有用である。上記「国際公開第02/49632号パンフレット」の開示の全てを参照として本明細書の開示に含める。

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、弗素原子、塩素原子、臭素原子、又は沃素原子のいずれを用いてもよい。

「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アリール基、アリーレン 基、アラルキル基、架橋環式炭化水素基、スピロ環式炭化水素基、及びテルペン 系炭化水素等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキリデン基等の直鎖状又は分枝鎖状の1価若しくは2価の非環式炭化水素基;シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基、シクロアルキルーアルキル基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基等の飽和又は不飽和の1価若しくは2価の脂環式炭

化水素基等が挙げられる。

[0014]

「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、プロパー1ーエンー1ーイル、ア リル、イソプロペニル、ブター1-エン-1-イル、ブター2-エン-1-イル 、プター3ーエンー1ーイル、2ーメチルプロパー2ーエンー1ーイル、1ーメ チルプロパー2-エン-1-イル、ペンタ-1-エン-1-イル、ペンター2-エン-1-イル、ペンタ-3-エン-1-イル、ペンタ-4-エン-1-イル、 3-メチルプタ-2-エン-1-イル、3-メチルプタ-3-エン-1-イル、 ヘキサー1-エン-1-イル、ヘキサー2-エン-1-イル、ヘキサー3-エン . -1-イル、ヘキサー4-エン-1-イル、ヘキサー5-エン-1-イル、4-メチルペンター3-エン-1-イル、4-メチルペンター3-エン-1-イル、 ヘプター1ーエンー1ーイル、ヘプター6ーエンー1ーイル、オクター1ーエン -1-イル、オクター7-エン-1-イル、ノナー1-エン-1-イル、ノナー 8-エン-1-イル、デカ-1-エン-1-イル、デカー9-エン-1-イル、 ウンデカー1ーエンー1ーイル、ウンデカー10ーエンー1ーイル、ドデカー1 -エン-1-イル、ドデカ-11-エン-1-イル、トリデカ-1-エン-1-イル、トリデカー12-エン-1-イル、テトラデカー1-エン-1-イル、テ トラデカー13-エンー1-イル、ペンタデカー1-エンー1-イル、ペンタデ カー14ーエンー1ーイル等の C_2 〜 C_{15} の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

[0015]

「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロパー1ーインー1ーイル,プロパー2ーインー1ーイル,プター1ーインー1ーイル、プター3ーインー1ーイル、1ーメチルプロパー2ーインー1ーイル,ペンター4ーインー1ーイル、ヘキサー1ーイル、ヘキサー5ーインー1ーイル、ヘプター4ーインー1ーイル、ヘキサー1ーイル、ヘプター6ーインー1ーイル、オクター1ーイル、オクター1ーイル、オクター1ーイル、ノナー1ーイル、オクター1ーイル、ブカー1ーイル、デカー1ーイル、デカー1ーイル、デカー1ーイル、デカー1ーインー1ーイル、ドデカー1ーインー1ーイル、ドデカー1ーインー1ーイル、トリデカー1ーインー1ーイル、トリデカー1ーインー1ーイル、テトラデカー13ーインー1ーイル、ペンタデカー11ーイン

[0016]

「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、エタンー1, 1-ジイル、プロパンー1, 3-ジイル、プロパンー1, 2-ジイル、プロパンー2, 2-ジイル、ブタンー1, $4-\widetilde{y}$ イル、ペンタンー1, $5-\widetilde{y}$ イル、ヘキサンー1, $6-\widetilde{y}$ イル、1, 1, 4, $4-\widetilde{y}$ トラメチルプタンー1, $4-\widetilde{y}$ イル等のC1~C8の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルケニレン基」としては、例えば、エテンー1,2ージイル、プロペンー1,3ージイル、ブター1ーエンー1,4ージイル、ブター2ーエンー1,4ージイル、2ーメチルプロペンー1,3ージイル、ペンター2ーエンー1,5ージイル、ヘキサー3ーエンー1,6ージイル等の C_1 ~ C_6 の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルキリデン基」としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン 、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等のC₁~C₆の 直鎖状又は分枝鎖状のアルキリデン基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等のC3~C8のシクロアルキル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルキル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1ーインダニル、2ーインダニル、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー1ーイル、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー2ーイル等の基が挙げられる。

[0017]

「シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1-イル、2-シクロプテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロプテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_3\sim C_6$ のシクロアルケニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルケニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1ーインダニル、2ーインダニル、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー1ーイル、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー2ーイル、1ーインデニル、2ーインデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば、2, 4 — シクロペンタンジエンー1 — イル、2, 4 — シクロヘキサンジエンー1 — イル、2, 5 — シクロヘキサンジエンー1 — イル等の C_5 C_6 のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。なお、上記「シクロアルカンジエニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1 — インデニル、2 — インデニル等の基が挙げられる。

[0018]

「シクロアルキルーアルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「シクロアルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、シクロプロピルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、5-シクロプロピルペンチル、6-

シクロプロピルヘキシル、シクロプチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロプチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルプチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、6-シクロオクチルヘキシル等の $C_4\sim C_{14}$ のシクロアルキルーアルキル基が挙げられる。

「シクロアルキレン基」としては、例えば、シクロプロパンー1、1 ージイル、シクロプロパンー1、2 ージイル、シクロブタンー1、1 ージイル、シクロブタンー1、3 ージイル、シクロペンタンー1、1 ージイル、シクロペンタンー1、1 ージイル、シクロペンタンー1、1 ージイル、シクロペンタンー1、1 ージイル、シクロヘキサンー1、1 ージイル、シクロヘキサンー1、1 ージイル、シクロヘキサンー1、1 ージイル、シクロヘキサンー1、1 ージイル、シクロヘプタンー1、1 ージイル、シクロヘプタンー1、1 ージイル、シクロオクタンー1、1 ージイル等の1 ージイル等の1 ージイル等の1 ージイル等の1 ージイル等の1 ージイル等の1 ージイル、シクロオクタンー1、1 ージイル等の1 ージーの

[0019]

「シクロアルケニレン基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1, 1-ジイル、2-シクロプテン-1, 1-ジイル、2-シクロペンテン-1, 1-ジイル、3-シクロペンテン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 4-ジイル、3-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、1-シクロプテン-1, 2-ジイル、1-シクロペンテン-1, $2-\bigvee$

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、 例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_6\sim C_{14}$ のアリール基が挙げられる。

なお、上記「アリール基」は、上記「 $C_3\sim C_8$ のシクロアルキル基」、「 $C_3\sim C_6$ のシクロアルケニル基」、又は「 $C_5\sim C_6$ のシクロアルカンジエニル基」等と縮環していてもよく、例えば、4-4ンダニル、5-4ンダニル、1, 2, 3, 4-7トラヒドロナフタレン-5-4ル、1, 2, 3, 4-7トラヒドロナフ

タレン-6-イル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、インデン-4-イル、インデン-5-イル、インデン-6-イル、インデン-7-イル、4-フェナレニル、5-フェナレニル、6-フェナレニル、7-フェナレニル、8-フェナレニル、9-フェナレニル等の基が挙げられる。

[0020]

「アリーレン基」としては、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 2-ジイル、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル、ナフタレン-1, 5-ジイル、ナフタレン-1, 8-ジイル、ナフタレン-2, 3-ジイル、ナフタレン-2, 4-ジイル、ナフタレン-2, 5-ジイル、ナフタレン-2, 6-ジイル、ナフタレン-2, 7-ジイル、ナフタレン-2, 8-ジイル、アントラセン-1, 4-ジイル等の $C6\sim C14$ のアリーレン基が挙げられる。

「アラルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「アリール基」で置換された基が挙げられ、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、アントラセニルメチル、フェナントレニルメチル、アセナフチレニルメチル、ジフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、4-フェニルブチル、4-(1-ナフチル)ブチル、4-(2-ナフチル)ブチル、5-フェニルペンチル、5-(1-ナフチル)ペンチル、5-(2-ナフチル)ペンチル、6-フェニルへキシル、6-(1-ナフチル)へキシル、6-(2-ナフチル)へキシル等のC7~C16のアラルキル基が挙げられる。

[0021]

「架橋環式炭化水素基」としては、例えば、ビシクロ〔2.1.0〕ペンチル、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビシクロ〔2.2.1〕オクチル、アダマンチル等の基が挙げられる。

「スピロ環式炭化水素基」、としては、例えば、スピロ〔3.4〕オクチル、ス

ピロ [4.5] デカー1,6-ジエニル等の基が挙げられる。

「テルペン系炭化水素」としては、例えば、ゲラニル、ネリル、リナリル、フィチル、メンチル、ボルニル等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が「ハロゲン原子」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ナル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジョードメチル、トリヨードメチル、2, 2, 2ートリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3ートリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、パーフルオロヘキシル等の1万至13個のハロゲン原子で置換された $C_1\sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル基が挙げられる。

[0022]

「ヘテロ環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「単環式へテロアリール基」としては、例えば、2-7リル、3-7リル、2-4チェニル、3-4エニル、1-4ピロリル、2-4ピロリル、3-4ピロリル、2-4キサゾリル、4-4キサゾリル、5-4キサゾリル、3-4ソオキサゾリル、4-4アゾリル、5-4ソオキサゾリル、4-4アゾリル、4-4アゾリル、5-4ソチアゾリル、5-4ソチアゾリル、5-4ソチアゾリル、1-4ミダゾリル、1-4ミダゾリル、1-4ミダゾリル、1-4ミダゾリル、1-4ミダゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ミグゾリル、1-4ビラゾリル、1-4ビール、1-4ビラゾリル、1-4ビラゾリル、1-4ビラゾリル、1-4ビラゾリル、1-4ビラゾリル、1-4ビー

、(1, 2, 5ーオキサジアゾール)-4-イル、(1, 3, 4ーオキサジアゾ ール) -2-イル、(1,3,4-オキサジアゾール)-5-イル、フラザニル 、 (1, 2, 3ーチアジアゾール) - 4 - イル、 (1, 2, 3 - チアジアゾール) -5-イル、(1, 2, 4ーチアジアゾール) -3-イル、(1, 2, 4ーチ アジアゾール) -5-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール) -3-イル、(1 , 2, 5-チアジアゾール) -4-イル、(1, 3, 4-チアジアゾリル) -2 -イル、(1, 3, 4-チアジアゾリル)-5-イル、(1H-1, 2, 3-ト 1H-1, 2, 3-トリアゾール) -5-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾ -ル) -2-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール) <math>-4-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) -1-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) -3-イル、(1 H-1, 2, 4-トリアゾール)-5-イル、(4 H-1, 2), 4-トリアゾール) - 3-イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール) - 4-イル、(1 Hーテトラゾール) -1-イル、(1 Hーテトラゾール) -5-イル 、(2 Hーテトラゾール)-2 -イル、(2 H-テトラゾール)-5 -イル、2 ーピリジル、3ーピリジル、4ーピリジル、3ーピリダジニル、4ーピリダジニ ル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル 、 (1, 2, 3-トリアジン) -4-イル、 (1, 2, 3-トリアジン) -5-イル、(1, 2, 4-トリアジン) -3-イル、(1, 2, 4-トリアジン) -5ーイル、(1, 2, 4ートリアジン)ー6ーイル、(1, 3, 5ートリアジン)) -2-イル、1-アゼピニル、1-アゼピニル、2-アゼピニル、3-アゼピ ニル、4ーアゼピニル、(1,4ーオキサゼピン)-2ーイル、(1,4ーオキ サゼピン) -3-イル、(1,4-オキサゼピン) -5-イル、(1,4-オキ サゼピン)-6-イル、(1,4-オキサゼピン)-7-イル、(1,4-チア ゼピン) -2-イル、(1,4-チアゼピン) -3-イル、(1,4-チアゼピ ン) -5-イル、(1, 4-チアゼピン) -6-イル、(1, 4-チアゼピン) -7-イル等の5乃至7員の単環式へテロアリール基が挙げられる。

[0023]

「縮合多環式へテロアリール基」としては、例えば、2ーベンゾフラニル、3ー

ペンゾフラニル、4ーペンゾフラニル、5ーペンゾフラニル、6ーペンゾフラニ ル、7-ペンプフラニル、1-イソペンゾフラニル、4-イソペンゾフラニル、 5-イソベンゾフラニル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニ ル、4 -ペンゾ [b] チエニル、5 -ペンゾ [b] チエニル、6 -ペンゾ [b] チエニル、7ーベンゾ [b] チエニル、1ーベンゾ [c] チエニル、4ーベンゾ [c] チエニル、5-ベンゾ [c] チエニル、1-インドリル、1-インドリル 、 2 ーインドリル、 3 ーインドリル、 4 ーインドリル、 5 ーインドリル、 6 ーイ ンドリル、7-インドリル、 (2H-イソインドール) -1-イル、 (2H-イ ソインドール) -2-イル、(2H-イソインドール) -4-イル、(2H-イ ソインドール) -5-イル、(1H-インダゾール) -1-イル、(1H-イン ダゾール) -3-イル、(1H-インダゾール)-4-イル、(1H-インダゾ -ル) -5-イル、(1 H-インダゾール) <math>-6-イル、(1 H-インダゾール) - 7 - イル、 (2 H - インダゾール) - 1 - イル、 (2 H - インダゾール) -2-イル、(2H-インダゾール)-4-イル、(2H-インダゾール)-5-イル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、4-ペンゾオキサゾ リル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾ リル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -3-イル、(1, 2-ベンゾイソ オキサゾール) -4-イル、(1,2-ベンゾイソオキサゾール) -5-イル、 (1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -6-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサ ゾール) -7-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -3-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール)-4-イル、(2,1-ベンゾイソオキサゾール) -5 - イル、(2, 1 - ベンゾイソオキサゾール) - 6 - イル、(2, 1 - ベンゾイソオキサゾール) -7-イル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾ リル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、 (1, 2-ベンゾイソチアゾール) -3-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾー (1, 2-ベンゾイソチアゾール) -5-イル、 <math>(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -6-イル、(1,2-ベンゾイソチアゾール) -7-イ ル、(2, 1ーベンゾイソチアゾール)-3ーイル、(2, 1ーベンゾイソチア ーベンゾイソチアゾール)-6-イル、(2,1-ベンゾイソチアゾール)-7 -イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) -4-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) -5-イル、(1,2,3-ベンゾオキサジアゾール) - 6 - 4ル、(1, 2, 3 - ペンゾオキサジアゾール) - 7 - 4ル、(2, 1), 3-ベンゾオキサジアゾール)-4-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジア ゾール) -5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) -4-イル、(1 , 2, 3-ペンプチアジアプール) -5-イル、(1, 2, 3-ペンプチアジア ゾール) -6-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) -7-イル、(2 , 1, 3-ベンゾチアジアゾール) -4-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジア ゾール) -5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) -1-イル、(1H-ベン ゾトリアゾール) -4-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) -5-イル、(1 H-ベンゾトリアゾール) -6-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) -7-イ ル、(2H-ベンゾトリアゾール)-2-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) -4-イル、(2H-ベンゾトリアゾール)-5-イル、2-キノリル、3-キ ノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノ リル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノ リル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シンノリ ニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリ ニル、8-シンノリニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリ ニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、2-キノキサ リニル、5ーキノキサリニル、6ーキノキサリニル、1ーフタラジニル、5ーフ タラジニル、6-フタラジニル、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4 ーナフチリジニル、2ープリニル、6ープリニル、7ープリニル、8ープリニル 、2ープテリジニル、4ープテリジニル、6ープテリジニル、7ープテリジニル 、1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル 、9-カルバゾリル、2- (α─カルポリニル)、3-(α─カルポリニル)、 $4-(\alpha-\pi)$ ルボリニル)、 $5-(\alpha-\pi)$ ルボリニル)、 $6-(\alpha-\pi)$ ルボリニ u)、 $7-(\alpha-\pi)$ ルボリニル)、 $8-(\alpha-\pi)$ ルボリニル)、 $9-(\alpha-\pi)$ ル ボリニル)、 $1-(\beta$ 一カルボニリル)、 $3-(\beta$ 一カルボニリル)、 $4-(\beta$ **―カルポニリル)、5-(β―カルポニリル)、6-(β―カルポニリル)、7** - (β -カルボニリル)、8 - (β -カルボニリル)、9 - (β -カルボニリル)、1-(γ—カルボリニル)、2-(γ—カルボリニル)、4-(γ—カルボ リニル)、 $5-(\gamma-\pi)$ ルポリニル)、 $6-(\gamma-\pi)$ ルポリニル)、 $7-(\gamma-\pi)$ カルボリニル)、8- $(\gamma$ ーカルボリニル)、9- $(\gamma$ ーカルボリニル)、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル、1-フェノキサジニル、2-フェノキサジニル、3-フェノキサ ジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキサジニル、1-フェノチアジニ ル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル、1 0-フェノチアジニル、1-フェナジニル、2-フェナジニル、1-フェナント リジニル、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル、4-フェナント リジニル、6-フェナントリジニル、7-フェナントリジニル、8-フェナント リジニル、9-フェナントリジニル、10-フェナントリジニル、2-フェナン トロリニル、3-フェナントロリニル、4-フェナントロリニル、5-フェナン トロリニル、6-フェナントロリニル、7-フェナントロリニル、8-フェナン トロリニル、9-フェナントロリニル、10-フェナントロリニル、1-チアン トレニル、2-チアントレニル、1-インドリジニル、2-インドリジニル、3 ーインドリジニル、5ーインドリジニル、6ーインドリジニル、7ーインドリジ ニル、8-インドリジニル、1-フェノキサチイニル、2-フェノキサチイニル 、3-フェノキサチイニル、4-フェノキサチイニル、チエノ〔2,3-b〕フ リル、ピロロ〔1, 2-b〕 ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕 ピリジル、 イミダゾ [11, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダ ゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダブ [1, 2-a] ピリミジニル、[1, 2-a], 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3a] ピリダジニル等の8乃至14員の縮合多環式ヘテロアリール基が挙げられる 0

[0024]

「単環式非芳香族へテロ環基」としては、例えば、1-アジリジニル、1-アゼ チジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テト ラヒドロフリル、3ーテトラヒドロフリル、チオラニル、1ーイミダゾリジニル、2ーイミダゾリジニル、4ーイミダゾリジニル、1ーピラゾリジニル、3ーピラゾリジニル、4ーピラゾリジニル、1ー(2ーピロリニル)、1ー(2ーイミダゾリニル)、2ー(2ーイミダゾリニル)、1ー(2ーピラゾリニル)、3ー(2ーピラゾリニル)、ピペリジノ、2ーピペリジニル、3ーピペリジニル、4ーピペリジニル、1ーホモピペリジニル、2ーテトラヒドロピラニル、モルホリノ、(チオモルホリン)ー4ーイル、1ーピペラジニル、1ーホモピペラジニル等の3乃至7員の飽和若しくは不飽和の単環式非芳香族へテロ環基が挙げられる

「縮合多環式非芳香族へテロ環基」としては、例えば、2-キヌクリジニル、2 ークロマニル、3ークロマニル、4ークロマニル、5ークロマニル、6ークロマ ニル、7-クロマニル、8-クロマニル、1-イソクロマニル、3-イソクロマ ニル、4-イソクロマニル、5-イソクロマニル、6-イソクロマニル、7-イ ソクロマニル、8-イソクロマニル、2-チオクロマニル、3-チオクロマニル 、4ーチオクロマニル、5ーチオクロマニル、6ーチオクロマニル、7ーチオク ロマニル、8-チオクロマニル、1-イソチオクロマニル、3-イソチオクロマ ニル、4-イソチオクロマニル、5-イソチオクロマニル、6-イソチオクロマ ニル、7-イソチオクロマニル、8-イソチオクロマニル、1-インドリニル、 2-インドリニル、3-インドリニル、4-インドリニル、5-インドリニル、 6-インドリニル、7-インドリニル、1-イソインドリニル、2-イソインド リニル、4ーイソインドリニル、5ーイソインドリニル、2ー(4Hークロメニ ル)、3-(4H-クロメニル)、4-(4H-クロメニル)、<math>5-(4H-クロメニル)、6-(4H-クロメニル)、7-(4H-クロメニル)、<math>8-(4H-2)H-クロメニル)、1-イソクロメニル、3-イソクロメニル、4-イソクロメ ニル、5-イソクロメニル、6-イソクロメニル、7-イソクロメニル、8-イ ソクロメニル、1-(1H-ピロリジニル)、2-(1H-ピロリジニル)、3 - (1H-ピロリジニル)、5- (1H-ピロリジニル)、6- (1H-ピロリ ジニル)、7-(1H-ピロリジニル)等の8乃至10員の飽和若しくは不飽和 の縮合多環式非芳香族へテロ環基が挙げられる。

[0025]

上記「ヘテロ環基」の中で、環系を構成する原子(環原子)として、結合手を有 する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ 原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並 びに、環系を構成する原子(環原子)として、結合手を有する窒素原子の他に、 酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有し ていてもよい単環式又は縮合多環式非芳香族へテロ環基を「環状アミノ基」と称 し、例えば、1-ピロリジニル、1-イミダブリジニル、1-ピラブリジニル、 1-オキサゾリジニル、1-チアゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピ ペラジニル、チオモルホリンー4-イル、1-ホモピペリジニル、1-ホモピペ ラジニル、2-ピロリン-1-イル、2-イミダブリン-1-イル、2-ピラブ リンー1ーイル、1ーインドリニル、2ーイソインドリニル、1, 2, 3, 4ー テトラヒドロキノリンー1ーイル、1,2,3,4ーテトラヒドロイソキノリン -2-イル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-インドリ ル、1-インダゾリル、2-イソインドリル等の基が挙げられる。 上記「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「シクロアルカンジエニ ル基」、「アリール基」、「シクロアルキレン基」、「シクロアルケニレン基」 、「アリーレン基」、「架橋環式炭化水素基」、「スピロ環式炭化水素基」、及 び「ヘテロ環基」を総称して「環式基」と称する。また、該「環式基」の中で、 特に「アリール基」、「アリーレン基」、「単環式へテロアリール基」、及び「

[0026]

「炭化水素-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-オキシ基」としては、例えば、アルコキシ基(アルキル-オキシ基)、アルケニル-オキシ基、アルキニル-オキシ基、シクロアルキル-オキシ基、シクロアルキル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-オキシ基;アリール-オキシ基;アラルキル-オキシ基;アルキレン-ジオキシ基等が挙げられる。

縮合多環式へテロアリール基」を総称して「芳香環式基」と称する。

[0027]

[0028]

「アルキニルーオキシ基」としては、例えば、エチニルオキシ、(プロパー1ー イン-1-イル) オキシ、(プロパー2ーインー1-イル)オキシ、(ブター1ーイン-1-イル) オキシ、(ブター3-イン-1-イル)オキシ、(1-メチ ルプロパー2ーイン-1ーイル) オキシ, (ペンター1ーイン-1ーイル) オキ シ、 (ペンター4ーインー1ーイル) オキシ、 (ヘキサー1ーインー1ーイル) オキシ、(ヘキサー5ーインー1ーイル)オキシ、(ヘプター1ーインー1ーイ ル) オキシ、 (ヘプター6ーインー1ーイル) オキシ、 (オクター1ーインー1 ーイル) オキシ、 (オクター7ーイン-1ーイル) オキシ、 (ノナー1ーインー 1-イル) オキシ、 (ノナー8-イン-1-イル) オキシ、 (デカー1-インー 1-イル) オキシ、 (デカー9-イン-1-イル) オキシ、 (ウンデカー1-イ ン-1-イル) オキシ、(ウンデカ-10-イン-1-イル) オキシ、(ドデカ ー1ーインー1ーイル)オキシ、(ドデカー11ーインー1ーイル)オキシ、(トリデカー1ーインー1ーイル) オキシ、(トリデカー12ーインー1ーイル) オキシ、 (テトラデカー1ーインー1ーイル) オキシ、 (テトラデカー13ーイ ン-1-イル)オキシ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル)オキシ、(ペンタ デカー14-イン-1-イル)オキシ等のC2~C15の直鎖状又は分枝鎖状のア ルキニルーオキシ基が挙げられる。

[0029]

「シクロアルキルーオキシ基」としては、例えば、シクロプロポキシ、シクロブ トキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ 、シクロオクチルオキシ等のC3〜C8のシクロアルキルーオキシ基が挙げられる

「シクロアルキルーアルキルーオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、3-シクロプロピルプロポキシ、4-シクロプロピルプトキシ、5-シクロプロピルペンチルオキシ、6-シクロプロピルへキシルオキシ、シクロプチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロプチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロペキシルエトキシ、3-シクロヘキシルプロポキシ、4-シクロヘキシルプトキシ、シクロヘプチルメトキシ、シクロオクチルメトキシ、6-シクロオクチルペキシルオキシ等の $C_4\sim C_{14}$ のシクロアルキルーアルキルーオキシ基が挙げられる。

「アリールーオキシ基」としては、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ、アセナフチレニルオキシ等の $C_6\sim C_{14}$ のアリールーオキシ基が挙げられる。

[0030]

「アラルキルーオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-+フチルメトキシ、2-+フチルメトキシ、アントラセニルメトキシ、フェナントレニルメトキシ、アセナフチレニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-(1-+フチル) エトキシ、1-(2-+フチル) エトキシ、2-(1-+フチル) エトキシ、2-(2-+フチル) エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-+フチル) プロポキシ、3-(2-+フチル) プロポキシ、4-フェニルプトキシ、4-(1-+フチル) ブトキシ、4-(2-+フチル) ブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、5-(1-+フチル) ペンチルオキシ、5-(1-+フチル) ペンチルオキシ、6-(2-+フチル) ヘキシルオキシ、6-(2-+フチル) ヘキシルオキシ、6-(2-+フチル) ヘキシルオキシ、5-(1-+フチル) ヘキシルオキシ等の2-2-16のアラルキルーオキシ基が挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、1-メチルメチレンジオキシ、1, 1-ジメチルメチレンジオキシ等の基が挙げられる。

[0031]

「ハロゲン化アルコキシ基(ハロゲン化アルキルーオキシ基)」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、ヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2ートリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3,3,3ートリフルオロプポキシ、ヘプタフルオロプポキシ、ヘプタフルオロイソプロポキシ、ノナフルオロブトキシ、パーフルオロヘキシルオキシ等の1万至13個のハロゲン原子で置換された $C_1\sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。

「ヘテロ環ーオキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環ーオキシ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーオキシ基、縮合多環式ヘテロアリールーオキシ基、単環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基等が挙げられる。

「単環式へテロアリールーオキシ基」としては、例えば、3ーチエニルオキシ、 (イソキサゾール-3-イル) オキシ、 (チアゾール-4-イル) オキシ、2ーピリジルオキシ、3ーピリジルオキシ、(ピリミジン-4-イル) オキシ等の基が挙げられる。

[0032]

「縮合多環式へテロアリールーオキシ基」としては、5 ーインドリルオキシ、(ベンズイミダゾールー2 ーイル)オキシ、2 ーキノリルオキシ、3 ーキノリルオキシ、4 ーキノリルオキシ等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族へテロ環ーオキシ基」としては、例えば、3 - ピロリジニルオキシ、4 - ピペリジニルオキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族へテロ環ーオキシ基」としては、例えば、3-インドリニルオキシ、4-クロマニルオキシ等の基が挙げられる。

「炭化水素-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「 炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水 素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素ースルファニル基」としては、例えば、アルキルースルファニル基、アルケニルースルファニル基、アルキニルースルファニル基、シクロアルキルーアルキルースルファニル基等の脂肪族炭化水素ースルファニル基;アリールースルファニル基、アラルキルースルファニル基等が挙げられる。

[0033]

「アルキルースルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル、エチル スルファニル、nープロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、nーブ チルスルファニル、イソプチルスルファニル、secープチルスルファニル、 t ertープチルスルファニル、nーペンチルスルファニル、イソペンチルスルフ ァニル、(2-メチルプチル)スルファニル、(1-メチルプチル)スルファニ ル、ネオペンチルスルファニル、(1,2-ジメチルプロピル)スルファニル、 (1-エチルプロピル) スルファニル、n-ヘキシルスルファニル、(4-メチ ルペンチル)スルファニル、(3 - メチルペンチル)スルファニル、(2 - メチ ルペンチル)スルファニル、(1-メチルペンチル)スルファニル、(3,3-ジメチルプチル)スルファニル、(2,2-ジメチルプチル)スルファニル、(1, 1ージメチルプチル) スルファニル、(1, 2ージメチルプチル) スルファ ニル、(1,3-ジメチルブチル)スルファニル、(2,3-ジメチルブチル) スルファニル、 (2-エチルブチル) スルファニル、 (1-エチルブチル) スル ファニル、 (1-エチルー1-メチルプロピル) スルファニル、nーヘプチルス ルファニル、n-オクチルスルファニル、n-ノニルスルファニル、n-デシル スルファニル、nーウンデシルスルファニル、nードデシルスルファニル、nー トリデシルスルファニル、nーテトラデシルスルファニル、nーペンタデシルス ルファニル等の C_1 ~ C_{15} の直鎖状又は分枝鎖状のアルキルースルファニル基が 挙げられる。

[0034]

「アルケニルースルファニル基」としては、例えば、ビニルスルファニル、(プロパー1-xン-1-4ル)スルファニル、アリルスルファニル、イソプロペニルスルファニル、(ブター1-xン-1-4ル)スルファニル、(ブター2-x

ンー1ーイル) スルファニル、 (ブター3-エンー1-イル) スルファニル、 (2-メチルプロパー2-エン-1-イル)スルファニル、(1-メチルプロパー 2-エン-1-イル) スルファニル、(ペンタ-1-エン-1-イル) スルファ ニル、(ペンター2-エン-1-イル)スルファニル、(ペンター3-エン-1 ーイル)スルファニル、(ペンター4-エン-1-イル)スルファニル、(3-メチルプター2-エン-1-イル)スルファニル、(3-メチルプター3-エン -1-イル)スルファニル、(ヘキサ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ヘキサー2-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサー3-エン-1-イル) スルファニル、 (ヘキサー4ーエンー1ーイル) スルファニル、 (ヘキサー5ー エン-1-イル) スルファニル、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル) ス ルファニル、(4-メチルペンター3-エン-1-イル)スルファニル、(ヘプ ター1-エン-1-イル) スルファニル、(ヘプター6-エン-1-イル) スル ファニル、 (オクター1ーエンー1ーイル) スルファニル、 (オクター7ーエン **−1−イル) スルファニル、(ノナ−1−エン−1−イル)スルファニル、(ノ** ナー8-エン-1-イル)スルファニル、(デカー1-エン-1-イル)スルフ ァニル、 (デカー9-エン-1-イル) スルファニル、 (ウンデカー1-エンー 1-イル) スルファニル、(ウンデカー10-エン-1-イル) スルファニル、 (ドデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(ドデカー11-エン-1-イ ル) スルファニル、(トリデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(トリデ カー12-エン-1-イル) スルファニル、 (テトラデカー1-エンー1ーイル) スルファニル、(テトラデカー13-エン-1-イル)スルファニル、(ペン タデカー1ーエンー1ーイル)スルファニル、(ペンタデカー14ーエンー1ー イル)スルファニル等のC2~C15の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニルースルフ ァニル基が挙げられる。

[0035]

「アルキニルースルファニル基」としては、例えば、エチニルスルファニル、(プロパー1-4ンー1-4ル) スルファニル,(プロパー2-4ンー1-4ル) スルファニル,(ブター1-4ンー1-4ル) スルファニル、(ブター3-4ンー1-4ル) スルファニル、(フター3-4ンー 1-4ル) スルファニル、(ファニル、(ファニル) スルファニル、(ファニル、 (1-メチルプロパー2-4 ンー 1 ー 4 ル) スルファニル

r=n、 (ペンタ-1-イン-1-イル) スルファニル、 (ペンタ-4-イン-1-イル) スルファニル、 $(\wedge + + -1)$ スルファニル、 $(\wedge + -1)$ スルファニル $(\wedge + -1)$ スークン $(\wedge + -1)$ スルファニル $(\wedge + -1)$ スークン $(\wedge + -1)$

[0036]

「シクロアルキルースルファニル基」としては、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロへプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルースルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキルーアルキルースルファニル基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル)スルファニル、(1-シクロプロピルエチル)スルファニル、(2-シクロプロピルエチル)スルファニル、(3-シクロプロピルプロピル)スルファニル、(4-シクロプロピルブチル)スルファニル、(5-シクロプロピルブチル)スルファニル、(5-シクロプロピルペンチル)スルファニル、(6-シクロプロピルヘキシル)スルファニル、(シクロブチルメチル)スルファニル、(シクロブチルメチル)スルファニル、(シクロブチルメチル)スルファニル、(シクロペンチルメチル)スルファニル、(シクロヘキシルメチル)スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル)スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル)スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル)スルファニル、(3-シクロヘキシルプロピル)スルファニル、(4-シクロヘキシ

ルプチル)スルファニル、(シクロヘプチルメチル)スルファニル、(シクロオクチルメチル)スルファニル、(6 ーシクロオクチルヘキシル)スルファニル等の C_4 ~ C_{14} のシクロアルキルーアルキルースルファニル基が挙げられる。

「アリールースルファニル基」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニル、アントリルスルファニル、フェナントリルスルファニル、アセナフチレニルスルファニル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリールースルファニル基が挙げられる。

[0037]

「アラルキルースルファニル基」としては、例えば、ベンジルスルファニル、(1-ナフチルメチル) スルファニル、(2-ナフチルメチル) スルファニル、(アントラセニルメチル) スルファニル、 (フェナントレニルメチル) スルファニ ル、(アセナフチレニルメチル)スルファニル、(ジフェニルメチル)スルファ ニル、(1-フェネチル)スルファニル、(2-フェネチル)スルファニル、(1-(1-ナフチル) エチル) スルファニル、(1-(2-ナフチル) エチル) スルファニル、(2-(1-ナフチル) エチル) スルファニル、(2-(2-ナ フチル) エチル) スルファニル、(3-フェニルプロピル) スルファニル、(3 - (1-ナフチル)プロピル)スルファニル、(3-(2-ナフチル)プロピル) スルファニル、(4 -フェニルプチル)スルファニル、(4 -(1 -ナフチル) ブチル) スルファニル、 (4-(2-ナフチル) ブチル) スルファニル、 (5 **ーフェニルペンチル)スルファニル、(5-(1-ナフチル)ペンチル)スルフ** ァニル、(5-(2-ナフチル)ペンチル)スルファニル、(6-フェニルヘキ シル)スルファニル、(6-(1-ナフチル)ヘキシル)スルファニル、(6-(2-ナフチル) ヘキシル) スルファニル等の C_7 \sim C_{16} のアラルキルースルフ ァニル基が挙げられる。

[0038]

「ハロゲン化アルキルースルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、(フルオロメチル)スルファニル、(グロモメチル)スルファニル、(ブロモメチル)スルファニル、(ヨードメチル)スルファニル、(ジフルオロメチル)スルファニ

ル、(トリフルオロメチル)スルファニル、(トリクロロメチル)スルファニル、(2,2,2ートリフルオロエチル)スルファニル、(ペンタフルオロエチル)スルファニル、(3,3,3ートリフルオロプロピル)スルファニル、(ヘブタフルオロプロピル)スルファニル、(ヘブタフルオロイソプロピル)スルファニル、(ノナフルオロブチル)スルファニル、(パーフルオロヘキシル)スルファニル等の1万至13個のハロゲン原子で置換された $C_1\sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキルースルファニル基が挙げられる。

「ヘテロ環ースルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環ースルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールースルファニル基、縮合多環式ヘテロアリールースルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ースルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ースルファニル基等が挙げられる。

[0039]

「単環式へテロアリールースルファニル基」としては、例えば、(イミダゾール-2-4ル)スルファニル、(1, 2, 4-トリアゾール-2-4ル)スルファニル、(ピリジン-2-4ル)スルファニル、(ピリジン-4-4ル)スルファニル、(ピリミジン-2-4ル)スルファニル、(ピリミジン-2-4ル)スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式へテロアリールースルファニル基」としては、(ベンズイミダゾールー2ーイル)スルファニル、(キノリンー2ーイル)スルファニル、(キノリンー4ーイル)スルファニル等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族へテロ環ースルファニル基」としては、例えば、(3-ピロリジニル)スルファニル、(4-ピペリジニル)スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族へテロ環ースルファニル基」としては、例えば、(3-インドリニル)スルファニル、(4-クロマニル)スルファニル等の基が挙げられる。

[0040]

「アシル基」としては、例えば、ホルミル基、グリオキシロイル基、チオホルミ

ル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルファモイル基、スルフィナモ イル基、カルボキシ基、スルホ基、ホスホノ基、及び下記式:

【化7】

(式中、Ral及びRblは、同一又は異なって、炭化水素基又はヘテロ環基を表すか、或いはRal及びRblが一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

[0041]

上記「アシル基」の定義において、

式($\omega-1$ A)で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニル基」(具体例:アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、フェニルアセチル等の基)、Ralがヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニル基」(具体例:2-テノイル、3-フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等の基)と称する。

式(ω -2A)で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニル基」(具体例:メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等の基)、Ralがヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニル基」(具体例:3-ピリジルオキシカルボニル等の基)と称する。

式(ω - 3 A)で表される基の中で、R al が炭化水素基である基を「炭化水素 - カルボニルーカルボニル基」(具体例:ピルボイル等の基)、R al がヘテロ環基である基を「ヘテロ環 - カルボニルーカルボニル基」と称する。

式(ω -4 A)で表される基の中で、R al が炭化水素基である基を「炭化水素 - オキシーカルボニルーカルボニル基」(具体例:メトキサリル、エトキサリル等の基)、R al がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニル基」と称する。

[0042]

式 $(\omega - 5 A)$ で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニル基」、Ralがヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニル基」と称する。

式 $(\omega-6A)$ で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニル基」、Ralがヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニル基」と称する。

式 $(\omega - 7A)$ で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーチオカルボニル基」、Ralがヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシ

ーチオカルボニル基」と称する。

式 $(\omega - 8 A)$ で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「炭化水素 - スルファニルーチオカルボニル基」、Ralがヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニル基」と称する。

式 $(\omega-9\,A)$ で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「N-炭化水素ーカルバモイル基」(具体例:N-メチルカルバモイル等の基)、Ralがヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル基」と称する。

式(ω-10A)で表される基の中で、Ral及びRblが炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)-カルバモイル基」(具体例:N,N-ジメチルカルバモイル等の基)、Ral及びRblがヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル基」、Ralが炭化水素基でありRblがヘテロ環基である基を「Nー炭化水素-N-ヘテロ環ー置換カルバモイル基」、Ral及びRblが一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノカルボニル基」(具体例:モルホリノカルボニル等の基)と称する。

[0043]

式 $(\omega-11A)$ で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル基」、Ralがヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル基」と称する。

式($\omega-1$ 2A)で表される基の中で、Ral及びRblが炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)ーチオカルバモイル基」、Ral及びRblがヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)ーチオカルバモイル基」、Ralが炭化水素基でありRblがヘテロ環基である基を「N-炭化水素-Nーヘテロ環-チオカルバモイル基」、Ral及びRblが一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーチオカルボニル基」と称する。

式 $(\omega-13A)$ で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル基」、Ralがヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル基」と称する。

式 $(\omega-1$ 4A) で表される基の中で、Ral及びRblが炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素) -スルファモイル基」(具体例:N, N-ジメチルスル

ファモイル等の基)、Ral及びRblがヘテロ環基である基を「N, Nージ(ヘテロ環)スルファモイル基」、Ralが炭化水素基でありRblがヘテロ環基である基を「Nー炭化水素-Nーヘテロ環-スルファモイル基」、Ral及びRblが一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルホニル基」(具体例:1ーピロリルスルホニル等の基)と称する。式(ωー15A)で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「Nー炭化水素-スルフィナモイル基」、Ralがヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環-スルフィナモイル基」、Ralがヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環-スルフィナモイル基」と称する。

[0044]

式($\omega-1$ 6A)で表される基の中で、Ral及びRblが炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイル基」、Ral及びRblがヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイル基」、Ralが炭化水素基でありRblがヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」、Ral及びRblが一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルフィニル基」と称する。

式 $(\omega-17A)$ で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「炭化水素 -オキシースルホニル基」、<math>Ralがヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシースルホニル基」と称する。

式 $(\omega-18A)$ で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「炭化水素 -オキシースルフィニル基」、<math>Ralがヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ -スルフィニル基」と称する。

式($\omega-19A$)で表される基の中で、Ral及びRblが炭化水素基である基を「O,O'ージ(炭化水素)ーホスホノ基」、Ral及びRblがヘテロ環基である基を「O,O'ージ(ヘテロ環)ーホスホノ基」、Ralが炭化水素基でありRblがヘテロ環基である基を「Oー炭化水素-O'ーヘテロ環ーホスホノ基」と称する

式(ω - 2 0 A)で表される基の中で、R al が炭化水素基である基を「炭化水素 - スルホニル基」(具体例:メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル等の基)、<math>R al がヘテロ環基である基を「ヘテロ環- スルホニル基」と称する。

[0045]

式(ω-21A)で表される基の中で、Ralが炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル基」(具体例:メチルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル等の基)、Ralがヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルフィニル基」と称する。上記式(ω-1A)乃至(ω-21A)で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式(ω-1A)で表される「炭化水素ーカルボニル基」としては、アルキルーカルボニル基、アルケニルーカルボニル基、アルキニルーカルボニル基、シクロアルキルーカルボニル基、シクロアルケニルーカルボニル基、シクロアルカンジエニルーカルボニル基、シクロアルキルーアルキルーカルボニル基等の脂肪族炭化水素ーカルボニル基;アリールーカルボニル基;アラルキルーカルボニル基;架橋環式炭化水素ーカルボニル基;スピロ環式炭化水素ーカルボニル基;テルペン系炭化水素ーカルボニル基が挙げられる。以下、式(ω-2A)乃至(ω-21A)で表される基も同様である。

上記式($\omega-1$ A)乃至($\omega-2$ 1 A)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega-1$ A)で表される「ヘテロ環ーカルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基が挙げられる。以下、式($\omega-2$ A)乃至($\omega-2$ 1 A)で表される基も同様である。上記式($\omega-1$ 0 A)乃至($\omega-1$ 6 A)で表される基における「環状アミノ」

上記式($\omega-10A$)乃至($\omega-16A$)で表される基における「環状アミノ」 としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

[0046]

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、特に言及する場合を除き、その官能基が、化学的に可能な位置に1個又は2個以上の「置換基」を有する場合があることを意味する。官能基に存在する置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一であっても異なっていてもよい。官能基に存在する「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、オキソ基、チオキソ基、

ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、イソシアノ基、シアナト基、チオシアナト基、イソシアナト基、イソチオシアナト基、ヒドロキシ基、スルファニル基、カルボキシ基、スルファニルカルボニル基、オキサロ基、メソオキサロ基、チオカルボキシ基、ジチオカルボキシ基、カルバモイル基、メルフェノ基、スルファモイル基、スルフィノ基、スルフィナモイル基、スルフェノ基、スルフェナモイル基、ホスホノ基、ヒドロキシホスホニル基、炭化水素基、ヘテロ環基、炭化水素ーオキシ基、ヘテロ環ーオキシ基、炭化水素ースルファニル基、ヘテロ環ースルファニル基、アシル基、アミノ基、ヒドラジノ基、ヒドラゾノ基、ジアゼニル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジノ基、カルバモイミドイル基(アミジノ基)、アジド基、イミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アミノオキシ基、ジアゾ基、セミカルバジノ基、アロファニル基、ヒダントイル基、ホスファノ基、ホスホロソ基、ホスホ基、ボリル基、シリル基、スタニル基、セラニル基、オキシド基等を挙げることができる。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」が2個以上存在する場合、該2個以上の置換基は、それらが結合している原子と一緒になって環式基を形成してもよい。このような環式基には、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種が1個以上含有されていてもよく、該環上には1個以上の置換基が存在していてもよい。該環は、単環式又は縮合多環式のいずれであってもよく、芳香族又は非芳香族のいずれであってもよい。

[0047]

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」は、該置換基上の化学的に可能な位置で、上記「置換基」によって置換されていてもよい。置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基で置換される場合には、それらは同一であっても異なっていてもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化アルキルーカルボニル基(具体例:トリフルオロアセチル等の基)、ハロゲン化アルキルースルホニル基(具体例:トリフルオロメタンスルホニル等の基)、アシルーオキシ基、アシルースルファニル基、Nー炭

化水素基-アミノ基、N, N-ジ (炭化水素) -アミノ基、N-ヘテロ環-アミノ基、N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基、アシル-アミノ基、ジ (アシル) -アミノ基等の基が挙げられる。また、上記「置換基」上での「置換」は複数次にわたって繰り返されてもよい。

[0048]

「アシルーオキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「アシル基」で 置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルオキシ基、グリオキシロイルオキシ 基、チオホルミルオキシ基、カルバモイルオキシ基、チオカルバモイルオキシ基 、スルファモイルオキシ基、スルフィナモイルオキシ基、カルボキシオキシ基、 スルホオキシ基、ホスホノオキシ基、及び下記式:

【化8】

(式中、Ra2及びRb2は、同一又は異なって、炭化水素基、又はヘテロ環基を表すか、或いはRa2及びRb2が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

[0049]

上記「アシルーオキシ基」の定義において、

式 $(\omega-1B)$ で表される基の中で、 R^{2} が炭化水素基である基を「炭化水素-

カルボニルーオキシ基」(具体例:アセトキシ、ベンゾイルオキシ等の基)、Ra2がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーオキシ基」と称する。

式 $(\omega-2B)$ で表される基の中で、Ra2が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーオキシ基」、Ra2がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーオキシ基」と称する。

式 (ω-3B) で表される基の中で、Ra2が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルーカルボニルーオキシ基」、Ra2がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーカルボニルーオキシ基」と称する。

式 $(\omega-4B)$ で表される基の中で、Ra2が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニルーオキシ基」、Ra2がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニルーオキシ基」と称する。

式 $(\omega-5\,B)$ で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニルーオキシ基」と称する。

式 $(\omega-6B)$ で表される基の中で、Ra2が炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニルーオキシ基」、Ra2がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニルーオキシ基」と称する。

[0050]

式 $(\omega - 8B)$ で表される基の中で、Ra2が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーチオカルボニルーオキシ基」、Ra2がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニルーオキシ基」と称する。

式 $(\omega - 9B)$ で表される基の中で、Ra2が炭化水素基である基を「N - 炭化水素 - カルバモイルーオキシ基」、Ra2がヘテロ環基である基を「N - ヘテロ環ーカルバモイルーオキシ基」と称する。

式($\omega-10B$)で表される基の中で、 R^{a2} 及び R^{b2} が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素) -カルバモイルーオキシ基」、 R^{a2} 及び R^{b2} がヘテロ環

基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環) - カルバモイルーオキシ基」、Ra2が炭化水素基でありRb2がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環ーカルバモイルーオキシ基」、Ra2及びRb2が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーカルボニルーオキシ基」と称する。

式($\omega-1$ 1B)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環ーチオカルバモイルーオキシ基」と称する。

式(ω-12B)で表される基の中で、Ra2及びRb2が炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)ーチオカルバモイルーオキシ基」、Ra2及びRb2がヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)ーチオカルバモイルーオキシ基」、Ra2が炭化水素基でありRb2がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環ーチオカルバモイルーオキシ基」、Ra2及びRb2が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーチオカルボニルーオキシ基」と称する。

[0051]

式 $(\omega-13B)$ で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「N - 炭化水素- スルファモイルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「N - ヘテロ環ースルファモイルーオキシ基」と称する。

式 $(\omega-15B)$ で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイルーオキシ基」と称する。

式(ω-16B)で表される基の中で、Ra2及びRb2が炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイルーオキシ基」、Ra2及びRb2がヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイルーオキシ基」、Ra2が炭化水素基でありRb2がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイルーオキシ基」、Ra2及びRb2が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルフィニルーオキシ基」と称する。

[0052]

式 $(\omega-17B)$ で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素 - オキシースルホニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ー オキシースルホニルーオキシ基」と称する。

式 $(\omega-18B)$ で表される基の中で、Ra2が炭化水素基である基を「炭化水素 -オキシースルフィニルーオキシ基」、<math>Ra2がヘテロ環基である基を「ヘテロ環 -オキシースルフィニルーオキシ基」と称する。

式($\omega-19B$)で表される基の中で、Ra2及びRb2が炭化水素基である基を「O,O'-ジ(炭化水素) -ホスホノーオキシ基」、<math>Ra2及びRb2がヘテロ環基である基を「O,O'-ジ(ヘテロ環) -ホスホノーオキシ基」、<math>Ra2が炭化水素基でありRb2がヘテロ環基である基を「Oー炭化水素置換-O'-ヘテロ環置換ホスホノーオキシ基」と称する。

式 $(\omega - 20B)$ で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素 - スルホニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルホニルーオキシ基」と称する。

式 $(\omega-2\ 1\ B)$ で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素 - スルフィニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルフィニルーオキシ基」と称する。

[0053]

上記式 $(\omega-1\,B)$ 乃至 $(\omega-2\,1\,B)$ で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 $(\omega-1\,B)$ で表される「炭化水素-カルボニルーオキシ基」としては、アルキルーカルボニル

ーオキシ基、アルケニルーカルボニルーオキシ基、アルキニルーカルボニルーオキシ基、シクロアルキルーカルボニルーオキシ基、シクロアルケニルーカルボニルーオキシ基、シクロアルカンジエニルーカルボニルーオキシ基、シクロアルキルーアルキルーカルボニルーオキシ基等の脂肪族炭化水素ーカルボニルーオキシ基;アリールーカルボニルーオキシ基;アラルキルーカルボニルーオキシ基;架橋環式炭化水素ーカルボニルーオキシ基;スピロ環式炭化水素ーカルボニルーオキシ基;テルペン系炭化水素ーカルボニルーオキシ基が挙げられる。以下、式($\omega-2$ B)乃至($\omega-2$ 1B)で表される基も同様である。

上記式($\omega-1$ B)乃至($\omega-2$ 1 B)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega-1$ B)で表される「ヘテロ環ーカルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基が挙げられる。以下、式($\omega-2$ B)乃至($\omega-2$ 1 B)で表される基も同様である。

上記式 $(\omega-10B)$ 乃至 $(\omega-16B)$ で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルーオキシ基」、「炭化水素-オキシ基」、及び「ヘテロ環-オキシ 基」を総称して、「置換オキシ基」と称する。また、これら「置換オキシ基」と 「ヒドロキシ基」を総称して、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と称 する。

[0054]

「アシルースルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルスルファニル基、グリオキシロイルスルファニル基、チオホルミルスルファニル基、カルバモイルスルファニル基、チオカルバモイルスルファニル基、スルファモイルスルファニル基、スルフィナモイルスルファニル基、カルボキシスルファニル基、スルホスルファニル基、ホスホノスルファニル基、及び下記式:

【化9】

(式中、Ra3及びRb3は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、或いはRa3及びRb3が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

[0055]

上記「アシル-スルファニル基」の定義において、

式 $(\omega-1\,C)$ で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素 - カルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルースルファニル基」と称する。

式 $(\omega-3C)$ で表される基の中で、Ra3が炭化水素基である基を「炭化水素 カルボニルーカルボニルースルファニル基」、Ra3がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーカルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-4C)で表される基の中で、Ra3が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニルースルファニル基」、Ra3がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニルースルファニル基」と称する

式 $(\omega-5\,C)$ で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニルースルファニル基」と称する。

式($\omega-6$ C)で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 $(\omega-7\,C)$ で表される基の中で、Ra3が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーチオカルボニルースルファニル基」、Ra3がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーチオカルボニルースルファニル基」と称する。

[0056]

式(ω - 8 C)で表される基の中で、R a3が炭化水素基である基を「炭化水素 - スルファニルーチオカルボニルースルファニル基」、R a3がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニルースルファニル基」と称する。式(ω - 9 C)で表される基の中で、R a3が炭化水素基である基を「N - 炭化水素 - カルバモイルースルファニル基」、R a3がヘテロ環基である基を「N - ヘテ

ロ環ーカルバモイルースルファニル基」と称する。

式($\omega-1$ 0 C)で表される基の中で、Ra3及びRb3が炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素) -カルバモイルースルファニル基」、Ra3及びRb3がヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環) -カルバモイルースルファニル基」、Ra3が炭化水素基でありRb3がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-Nーヘテロ環ーカルバモイルースルファニル基」、Ra3及びRb3が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーカルボニルースルファモイル基」と称する。

式($\omega-1$ 1C)で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイルースルファニル基」と称する。

式(ω-12C)で表される基の中で、Ra3及びRb3が炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)ーチオカルバモイルースルファニル基」、Ra3及びRb3がヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)ーチオカルバモイルースルファニル基」、Ra3が炭化水素基でありRb3がヘテロ環基である基を「Nー炭化水素ーNーヘテロ環ーチオカルバモイルースルファニル基」、Ra3及びRb3が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーチオカルボニルースルファニル基」と称する。

[0057]

式($\omega-1$ 3C)で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N- ヘテロ環-スルファモイルースルファニル基」と称する。

式($\omega-14$ C)で表される基の中で、Ra3及びRb3が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素) -スルファモイルースルファニル基」、Ra3及びRb3がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環) -スルファモイルースルフィニル基」、Ra3が炭化水素基でありRb3がヘテロ環基である基を「Nー炭化水素 N-0、N-0 、N-0 、N-0

式 $(\omega-15C)$ で表される基の中で、 R^{23} が炭化水素基である基を「N-炭化

水素-スルフィナモイル-スルファニル基」、Ra3がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-スルファニル基」と称する。

式(ω-16C)で表される基の中で、Ra3及びRb3が炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイルースルファニル基」、Ra3及びRb3がヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイルースルファニル基」、Ra3が炭化水素基でありRb3がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイルースルファニル基」、Ra3及びRb3が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルファニルースルファニル基」と称する。

[0058]

式($\omega-1$ 7C)で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素 - オキシースルホニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシースルホニルースルファニル基」と称する。

式($\omega-1$ 8C)で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素 - オキシースルフィニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環- オキシースルフィニルースルファニル基」と称する。

式($\omega-1$ 9C)で表される基の中で、Ra3及びRb3が炭化水素基である基を「O,O'ージ(炭化水素)ーホスホノースルファニル基」、Ra3及びRb3がヘテロ環基である基を「O,O'ージ(ヘテロ環)ーホスホノースルファニル基」、Ra3が炭化水素基でありRb3がヘテロ環基である基を「Oー炭化水素-0'ーヘテロ環ーホスホノースルファニル基」と称する。

式($\omega-2$ 1C)で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素 - スルフィニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルフィニルースルファニル基」と称する。

[0059]

上記式($\omega-1$ C)乃至($\omega-2$ 1C)で表される基における「炭化水素」とし

では、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega-1$ C)で表される「炭化水素ーカルボニルースルファニル基」としては、アルキルーカルボニルースルファニル基、アルケニルーカルボニルースルファニル基、アルキニルーカルボニルースルファニル基、シクロアルキルーカルボニルースルファニル基、シクロアルケニルーカルボニルースルファニル基、シクロアルカンジエニルーカルボニルースルファニル基、シクロアルキルーカルボニルースルファニル基、ファニル基等の脂肪族炭化水素ーカルボニルースルファニル基;アリールーカルボニルースルファニル基;アラルキルーカルボニルースルファニル基;架橋環式炭化水素ーカルボニルースルファニル基;スピロ環式炭化水素ーカルボニルースルファニル基;スピロ環式炭化水素ーカルボニルースルファニル基が挙げられる。以下、式($\omega-2$ C)乃至($\omega-2$ 1 C)で表される基も同様である。

上記式($\omega-1$ C)乃至($\omega-2$ 1 C)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega-1$ C)で表される「ヘテロ環ーカルボニルースルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニルースルファニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニルースルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルースルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルースルファニル基が挙げられる。以下、式($\omega-2$ C)乃至($\omega-2$ 1 C)で表される基も同様である。

[0060]

上記式($\omega-10$ C)乃至($\omega-16$ C)で表される基における「環状アミノ」 としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルースルファニル基」、「炭化水素ースルファニル基」、及び「ヘテロ環ースルファニル基」を総称して、「置換スルファニル基」と称する。また、これら「置換スルファニル基」と「スルファニル基」を総称して、「置換基を有していてもよいスルファニル基」と称する。

[0061]

「N-炭化水素-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N-アルキル-アミノ基、N-アルケニル-アミノ基、N-シクロアルキル-アミ

ノ基、N-シクロアルキルーアルキルーアミノ基、N-アリールーアミノ基、N-アラルキルーアミノ基等が挙げられる。

「N-rルキルーアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-rロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-rエルアミノ、イソプロピルアミノ、n-rエルアミノ、イソプチルアミノ、n-rエルアミノ、n-rエルアミノ、n-rエルアミノ、n-rエルアミノ、n-rエルアミノ、n-rエルアミノ、n-rエルアミノ、n-rエルアミノ、n-rエーブチルアミノ、n-rエーブチルアミノ、n-rエーブーロピル)アミノ、n-rエージルアミノ、n-rエーガーロピル)アミノ、n-rエーガーロピル)アミノ、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガール)アミノ、n-rエーガール)アミノ、n-rエーガール)アミノ、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン、n-rエーガーン・

[0062]

[0063]

「N-アルキニル-アミノ基」としては、例えば、エチニルアミノ、(プロパー 1-イン-1-イル) アミノ, (プロパー2-イン-1-イル) アミノ, (ブタ メチルプロパー2-イン-1-イル) アミノ、(ペンター1-イン-1-イル) アミノ、 (ペンター4ーイン-1ーイル) アミノ、 (ヘキサー1ーインー1ーイ ル) アミノ、 (ヘキサー5ーインー1ーイル) アミノ、 (ヘプター1ーインー1 ーイル、 (ヘプター6ーイン-1ーイル) アミノ、 (オクター1ーインー1ーイ ル) アミノ、 (オクター7ーイン-1ーイル) アミノ、 (ノナー1ーイン-1-イル) アミノ、 (ノナー8-インー1-イル) アミノ、 (デカー1-インー1-イル) アミノ、 (デカー9ーイン-1ーイル) アミノ、 (ウンデカー1ーインー 1-イル) アミノ、(ウンデカー10-イン-1-イル) アミノ、(ドデカー1 ーインー1ーイル)アミノ、(ドデカー11ーインー1ーイル)アミノ、(トリ デカー1ーインー1ーイル) アミノ、(トリデカー12ーインー1ーイル)アミ ノ、 (テトラデカー1ーイン-1ーイル) アミノ、 (テトラデカー13ーインー 1-イル) アミノ、 (ペンタデカ-1-イン-1-イル) アミノ、 (ペンタデカ -14 ーインー1 ーイル)アミノ等の C_2 $\sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のN ーア

ルキニルーアミノ基が挙げられる。

[N-シクロアルキルーアミノ基]としては、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロプチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ、シクロオクチルアミノ等の $C_3\sim C_8$ のN-シクロアルキルーアミノ基が挙げられる。

[0064]

「N-シクロアルキルーアルキルーアミノ基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル)アミノ、(1-シクロプロピルエチル)アミノ、(2-シクロプロピルエチル)アミノ、(4-シクロプロピルプロピル)アミノ、(4-シクロプロピルブチル)アミノ、(5-シクロプロピルペンチル)アミノ、(6-シクロプロピルペキシル)アミノ、($5-\upsilon$ クロブチルメチル)アミノ、($5-\upsilon$ クロブチルメチル)アミノ、($5-\upsilon$ クロペンチルメチル)アミノ、($5-\upsilon$ クロズチルメチル)アミノ、($5-\upsilon$ 0ロペンチル)アミノ、($5-\upsilon$ 0ロペキシルメチル)アミノ、($5-\upsilon$ 0ロペキシルプロピル)アミノ、($5-\upsilon$ 0ロペキシルプロピル)アミノ、($5-\upsilon$ 0ロペナルメチル)アミノ、($5-\upsilon$ 0ロペナルメチル)アミノ、($5-\upsilon$ 0ロペナルメチル)アミノ、($5-\upsilon$ 0ロオクチルペキシル)アミノ等の $5-\upsilon$ 0に $5-\upsilon$ 0ロアルキルーアルキルーア

 $\lceil N-r$ リールーアミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ、1-tフチルアミノ、2-tフチルアミノ、アントリルアミノ、フェナントリルアミノ、アセナフチレニルアミノ等の $C_6\sim C_{14}$ のN-tモノーアリールアミノ基が挙げられる

 ニルブチル)アミノ、(4-(1-t) アミノ、(4-(2-t) フチル)アミノ、(5-(1-t) フチル)アミノ、(5-(1-t) チル)ペンチル)アミノ、(5-(2-t) チル)ペンチル)アミノ、(6-(2-t) エニルヘキシル)アミノ、(6-(1-t) クキシル)アミノ、(6-(2-t) クキシル)アミノ、(6-(2-t) クキシル)アミノ、(6-(2-t) かかり クキシル)アミノ来が挙げられる。

[0065]

「N, N-ジ(炭化水素) -アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチルーN-メチルアミノ、N, N-ジーn-プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-アリルーN-メチルアミノ、N-(プロパー2-インー1-イル) -N-メチルアミノ、N, N-ジシクロヘキシルアミノ、N-シクロヘキシルーN-メチルアミノ、N-シクロヘキシルメチルアミノ、N-メチルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ、N-メチルーN-フェニルアミノ、N, N-ジベンジルアミノ、N-ベンジルーN-メチルアミノ等の基が挙げられる。

「 $N-\Lambda$ テロ環ーアミノ基」としては、「アミノ基」の1つ水素原子が、「 Λ テロ環基」で置換された基が挙げられ、例えば、(3-ピロリジニル)アミノ、(4-ピペリジニル)アミノ、(2-テトラヒドロピラニル)アミノ、(3-インドリニル)アミノ、(4-クロマニル)アミノ、(3-チエニル)アミノ、(3-チェニル)アミノ、(3-チェニル)アミノ、(3-チェニル)アミノ、(3-チェニル)アミノ、(3-チェニル)アミノ、(3-チェニル)アミノ、(3-チェニル)アミノ、(3-チェニル)アミノ、(3-チェニル)アミノ、(3-

「N-炭化水素 -N-ヘテロ環ーアミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」及び「ヘテロ環基」で1つずつ置換された基が挙げられ、例えば、N-メチル-N-(4-ピペリジニル)アミノ、N-(4-クロマニル)-N-メチルアミノ、N-メチル-N-(3-チエニル)アミノ、N-メチル-N-(4-クロマチル-1-(1-グリジル)アミノ、1-メチル-1-(1-グリジル)アミノ、1-メチル-1-(1-グリジル)アミノ、1-メチル-1-(1-グリジル)アミノ、1-メチル-1-(1-グリジル)アミノ、1-メチル-1-(1-グリジル)アミノ、1-メチル-1-(1-グリジル)アミノ、1-ベルー1-(1-グリジル)アミノ、1-ベルー1-グリジル)アミノ、1-ベルー1-グリジル)アミノ、1-ベルー1-グリジル)アミノ

[0066]

「アシルーアミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルアミノ基、グリオキシロイルアミノ基、チオホルミルアミノ基、カルバモイルアミノ基、チオカルバモイルアミノ基、スルファモイルアミノ基、スルプィナモイルアミノ基、カルボキシアミノ基、スルホアミノ基、ホスホノアミノ基、及び下記式:

【化10】

(式中、Ra4及びRb4は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水

素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、或いはRa4及びRb4が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

[0067]

上記「アシルーアミノ基」の定義において、

式 (ω-1 D) で表される基の中で、R a4が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-アミノ基」、R a4がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-アミノ基」と称する。

式 $(\omega-2D)$ で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 $(\omega-3D)$ で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 (ω-4D) で表される基の中で、Ra4が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、Ra4がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 $(\omega-5D)$ で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 $(\omega-6D)$ で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式(ω - 7 D)で表される基の中で、R a4 が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」、R a4 がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

[0068]

式 $(\omega - 8D)$ で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘ

テロ環ースルファニルーチオカルポニルーアミノ基」と称する。

式 $(\omega - 9D)$ で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N - 炭化水素 カルバモイル基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N - ヘテロ環ーカルバモイルーアミノ基」と称する。

式($\omega-10D$)で表される基の中で、Ra4及びRb4が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素) -カルバモイルーアミノ基」、Ra4及びRb4がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環) -カルバモイルーアミノ基」、Ra4が炭化水素基でありRb4がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環ーカルバモイルーアミノ基」、Ra4及びRb4が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーカルボニルーアミノ基」と称する。

式($\omega-1$ 1D)で表される基の中で、 R^{24} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-アミノ基」、 R^{24} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-アミノ基」と称する。

式(ω-12D)で表される基の中で、Ra4及びRb4が炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)ーチオカルバモイルーアミノ基」、Ra4及びRb4がヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)ーチオカルバモイルーアミノ基」、Ra4が炭化水素基でありRb4がヘテロ環基である基を「N-炭化水素ーN-ヘテロ環ーチオカルバモイルーアミノ基」、Ra4及びRb4が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

[0069]

式 $(\omega-1\ 3\ D)$ で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環ースルファモイルーアミノ基」と称する。

 イルーアミノ基」、Ra4及びRb4が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルホニルーアミノ基」と称する。

式(ω-15D)で表される基の中で、Ra4が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイルーアミノ基」、Ra4がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環ースルフィナモイルーアミノ基」と称する。;式(ω-16D)で表される基の中で、Ra4及びRb4が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイルーアミノ基」、Ra4及びRb4がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイルーアミノ基」、Ra4が炭化水素基でありRb4がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環ースルフィナモイルーアミノ基」、Ra4及びRb4が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルフィニルーアミノ基」と称する。式(ω-17D)で表される基の中で、Ra4が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシースルホニルーアミノ基」、Ra4がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシースルホニルーアミノ基」と称する。

[0070]

式 $(\omega-18D)$ で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素 - オキシースルフィニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環 - オキシースルフィニルーアミノ基」と称する。

式($\omega-19D$)で表される基の中で、Ra4及びRb4が炭化水素基である基を「O,O'-ジ(炭化水素)-ホスホノーアミノ基」、<math>Ra4及びRb4がヘテロ環基である基を「O,O'-ジ(ヘテロ環)-ホスホノーアミノ基」、Ra4が炭化水素基でありRb4がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノーアミノ基」と称する。

式(ω - 2 0 D)で表される基の中で、R a4 が炭化水素基である基を「炭化水素 - スルホニルーアミノ基」、<math>R a4 がヘテロ環基である基を「ヘテロ環- スルホニルーアミノ基」と称する。

式 $(\omega-2\ 1\ D)$ で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素 - スルフィニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環- スルフ

ィニルーアミノ基」と称する。

上記式($\omega-1$ D)乃至($\omega-2$ 1 D)で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega-1$ D)で表される「炭化水素-カルボニル-アミノ基、アルキニル-カルボニル-アミノ基、アルケニル-カルボニル-アミノ基、アルキニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-カルボニル-アミノ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-カルボニル-アミノ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-アミノ基;アリール-カルボニル-アミノ基;アラルキル-カルボニル-アミノ基;架橋環式炭化水素-カルボニル-アミノ基;スピロ環式炭化水素-カルボニル-アミノ基;テルペン系炭化水素-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式($\omega-2$ D)乃至($\omega-2$ 1 D)で表される基も同様である。

[0071]

上記式(ω -1 D)乃至(ω -2 1 D)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式(ω -1 D)で表される「ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニルーアミノ基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニルーアミノ基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基が挙げられる。以下、式(ω -2 D)乃至(ω -2 1 D)で表される基も同様である。

上記式 $(\omega-10D)$ 乃至 $(\omega-16D)$ で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

[0072]

「ジ (アシル) ーアミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」の定義における「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ジ (ホルミル) ーアミノ基、ジ (グリオキシロイル) ーアミノ基、ジ (チオホルミル) ーアミノ基、ジ (カルバモイル) ーアミノ基、ジ (スルファモイル) ーアミノ基、ジ (スルフィナモイル) ーアミノ基、ジ (カルボキシ) ーアミノ基、ジ (スルホ)

-アミノ基、ジ (ホスホノ) -アミノ基、及び下記式: 【化11】

(式中、Ra5及びRb5は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、或いはRa5及びRb5が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基があげられる

[0073]

上記「ジ(アシル)-アミノ基」の定義において、

式(ω-1E)で表される基で、Ra5が炭化水素基である基を「ピス(炭化水素 -カルボニル)-アミノ基」、Ra5がヘテロ環基である基を「ピス(ヘテロ環-カルボニル)-アミノ基」と称する。

式($\omega-2$ E)で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素 - オキシーカルボニル)ーアミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス(ヘ テロ環ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式(ω-3E)で表される基で、Ra5が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素 -カルボニル-カルボニル)-アミノ基」、Ra5がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環-カルボニル-カルボニル)-アミノ基」と称する。

式 (ω-4E) で表される基で、Ra5が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素 ーオキシーカルボニルーカルボニル)-アミノ基」、Ra5がヘテロ環基である基 を「ビス (ヘテロ環-オキシーカルボニルーカルボニル) -アミノ基」と称する

式(ω - 5 E)で表される基で、R a5 が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素 - スルファニルーカルボニル) - アミノ基」、R a5 がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環- スルファニルーカルボニル)- アミノ基」と称する。

[0074]

式(ω - 8 E)で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素 - スルファニルーチオカルボニル) - アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニル) - アミノ基」と称する。

式(ω - 9 E)で表される基で、R a5 が炭化水素基である基を「ビス(N - 炭化水素 - カルバモイル)アミノ基」、R a5 がヘテロ環基である基を「ビス(N - クテロ環 - カルバモイル)- アミノ基」と称する。

式(ω-10E)で表される基で、Ra5及びRb5が炭化水素基である基を「ビス [N, N-ジ (炭化水素) ーカルバモイル] ーアミノ基」、Ra5及びRb5がヘテロ環基である基を「ビス [N, N-ジ (ヘテロ環) ーカルバモイル] ーアミノ基 」、Ra5が炭化水素基でありRb5がヘテロ環基である基を「ビス (N-炭化水素 ーNーヘテロ環ーカルバモイル) ーアミノ基」、Ra5及びRb5が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノーカルボニル) ーアミノ基」と称する。

式($\omega-1$ 1E)で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス(N-炭化水素-チオカルバモイル)-アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (N-ヘテロ環-チオカルバモイル)-アミノ基」と称する。

[0075]

式 (ω-12E) で表される基で、Ra5及びRb5が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ (炭化水素) ーチオカルバモイル] ーアミノ基」、Ra5及びRb5がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ (ヘテロ環) ーチオカルバモイル] ーアミノ基」、Ra5が炭化水素基でありRb5がヘテロ環基である基を「ビス (Nー炭化水素-N-ヘテロ環ーチオカルバモイル) ーアミノ基」、Ra5及びRb5が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノーチオカルボニル) ーアミノ基」と称する。

式($\omega-1$ 3E)で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス(N-炭化水素-スルファモイル)-アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス(N-ヘテロ環-スルファモイル)-アミノ基」と称する。

式($\omega-14E$)で表される基で、Ra5及びRb5が炭化水素基である基を「ビス [N, N-ジ(炭化水素)ースルファモイル]ーアミノ基」、Ra5及びRb5がヘテロ環基である基を「ビス [N, N-ジ(ヘテロ環)ースルファモイル]ーアミノ基」、Ra5が炭化水素基でありRb5がヘテロ環基である基を「ビス(Nー炭化水素-N-ヘテロ環ースルファモイル)ーアミノ基」、Ra5及びRb5が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノスルホニル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-15E$)で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス(N-炭

化水素-スルフィナモイル) -アミノ基」、Ra5がヘテロ環基である基を「ピス(N-ヘテロ環-スルフィナモイル) -アミノ基」と称する。

[0076]

式(ω-16E)で表される基で、Ra5及びRb5が炭化水素基である基を「ビス [N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル] -アミノ基」、Ra5及びRb5が ヘテロ環基である基を「ビス [N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル] -アミノ基」、Ra5が炭化水素基でありRb5がヘテロ環基である基を「ビス (N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル) -アミノ基」、Ra5及びRb5が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノースルフィニル) -アミノ基」と称する。

式(ω-17E)で表される基で、Ra5が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素-オキシースルホニルー)アミノ基」、Ra5がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環-オキシースルホニル)-アミノ基」と称する。

式 $(\omega-18E)$ で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーオキシースルフィニル)ーアミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシースルフィニル)ーアミノ基」と称する。

式($\omega-19E$)で表される基で、Ra5及びRb5が炭化水素基である基を「ビス [O,O'-ジ(炭化水素)-ホスホノ] -アミノ基」、Ra5及びRb5がヘテロ 環基である基を「ビス [O,O'-ジ(ヘテロ環)-ホスホノ] -アミノ基」、 Ra5が炭化水素基でありRb5がヘテロ環基である基を「ビス(O-炭化水素-0・-ヘテロ環-ホスホノ)-アミノ基」と称する。

式 $(\omega - 20E)$ で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ースルホニル)ーアミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ースルホニル)ーアミノ基」と称する。

[0077]

式 $(\omega-21E)$ で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ースルフィニル)-アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ースルフィニル)-アミノ基」と称する。

上記式($\omega-1$ E)乃至($\omega-2$ 1E)で表される基における「炭化水素」とし

ては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 (ω-1E)で表される「ビス (炭化水素-カルボニル)ーアミノ基」としては、ビス (アルキルーカルボニル)ーアミノ基、ピス (アルケニルーカルボニル)ーアミノ基、ビス (アルキニルーカルボニル)ーアミノ基、ビス (シクロアルキルーカルボニル)ーアミノ基、ビス (シクロアルキルーカルボニル)ーアミノ基、ビス (シクロアルケニルーカルボニル)ーアミノ基、ビス (シクロアルキルーアルキルーカルボニル)ーアミノ基等のビス (脂肪族炭化水素ーカルボニル)ーアミノ基;ビス (アリールーカルボニル)ーアミノ基;ビス (アラルキルーカルボニル)ーアミノ基;ビス (架橋環式炭化水素ーカルボニル)ーアミノ基;ビス (スピロ環式炭化水素ーカルボニル)ーアミノ基;ビス (スピロ環式炭化水素ーカルボニル)ーアミノ基が挙げられる。以下、式 (ω-2E)乃至 (ω-21E)で表される基も同様である。

[0078]

上記式($\omega-1$ E)乃至($\omega-2$ 1E)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega-1$ E)で表される「ビス(ヘテロ環ーカルボニル)-アミノ基」としては、例えば、ビス(単環式ヘテロアリールーカルボニル)-アミノ基、ビス(縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル)-アミノ基、ビス(単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル) アミノ基、ビス(縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル)-アミノ基が挙げられる。以下、式($\omega-2$ E)乃至($\omega-2$ 1E)で表される基も同様である

上記式($\omega-10E$)乃至($\omega-16E$)で表される基における「環状アミノ」 としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルーアミノ基」及び「ジ(アシル)-アミノ基」を総称して、「アシル置換アミノ基」と称する。また、上記「N-炭化水素-アミノ基」、「N, N ージ(炭化水素)-アミノ基」、「N-ヘテロ環-アミノ基」、「N-炭化水素 ーN-ヘテロ環-アミノ基」、「環状アミノ基」、「アシルーアミノ基」、及び「ジ(アシル)-アミノ基」を総称して、「置換アミノ基」と称する。

[0079]

以下、上記一般式(I)で表される化合物について具体的に説明する。

Xの定義における「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」とは、環2とEの間に、主鎖の原子が2ないし5個連なっている連結基を意味する。上記「主鎖の原子数」は、ヘテロ原子の有無に関わらず、環2とEとの間に存在する原子の数が最小となるように数えるものとする。例えば、1,2ーシクロペンチレンの原子数を2個、1,3ーシクロペンチレンの原子数を3個、1,4ーフェニレンの原子数を4個、2,6ーピリジンジイルの原子数を3個として数える。

上記「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」は、下記2価基群 ξ -1より選択される基1個で形成されるか、或いは、下記2価基群 ξ -2より選択される基1ないし4種が2ないし4個結合して形成される。

[2価基群 5-1] 下記式:

【化12】

[2価基群な-2] 下記式:

【化13】

該 2 価基が 2 個以上結合する場合、各基は同一であっても異なっていてもよい。

[0080]

上記「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」としては、好適には、下記連結基群 α より選択される基である。

[連結基群 α] 下記式:

ページ: 64/

【化14】

(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する) 最も好適には、下記式:

【化15】

(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)で表される基である。

[0081]

「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」の定義における「該連結基は置換基を有していてもよい」の置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、好適には、C1~C6のアルキル基であり、さらに好適には、メチル基である。該置換基は、環Z又はEが有する置換基と一緒になって、それらが結合している原子と共に、置換基を有していてもよい環式基を形成してもよい。このような例としては、一般式(I)で表される化合物が、下記式:

【化16】

である化合物が挙げられる。

[0082]

上記一般式(I)において、Aとしては、水素原子又はアセチル基を挙げることができ、好適には水素原子である。

[0083]

環Zの定義における「式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等の $C_6 \sim C_{10}$ のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

[0084]

上記環Zの定義における「式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。

[0085]

上記環Zの定義における「式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさら

に置換基を有していてもよいアレーン」が「式一〇一A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式一X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、好適には、「式一〇一A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式一X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に1ないし3個の置換基を有するベンゼン環」であり、更に好適には、「式一〇一A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式一X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に1個の置換基を有するベンゼン環」である。このとき、該置換基としては、好適には、下記「置換基群γ-1 z」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert一プチル基〔(1,1ージメチル)エチル基〕であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

[置換基群γ-1z] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メト キシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3ーテ トラメチルプチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2,2-ジシアノエテ ン-1-イル基、2-シアノ-2- (メトキシカルボニル) エテン-1-イル基 、2-カルボキシー2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチ ニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフル オロエチル基、フェニル基、4- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-フル オロフェニル基、2,4ージフルオロフェニル基、2ーフェネチル基、1ーヒド ロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ) イミノ] エチル基、2ーチエニル基〔チオフェン-2-イル基〕、3ーチエニル 基〔チオフェン-3-イル基〕、1-ピロリル基〔ピロール-1-イル基〕、2 -メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル 基、2-ピリジル基〔ピリジン-2-イル基〕、アセチル基、イソブチリル基、 ピペリジノカルボニル基、4ーベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロールー ,1-イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル基、N, N - ジメチルカ ルバモイル基、スルファモイル基、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、

N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル) ジアゼニル基、 [4-(ピリジン-2-イル) スルファモイル] フェニル ジアゼニル基

[0086]

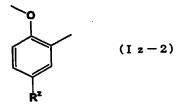
上記環Zの定義における「式一〇一A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式一〇一A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基が1個であり、一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式

(Iz-1):

【化17】

が下記式 (Iz-2):

【化18】



で表される場合のR²の位置に存在することが最も好ましい。このとき、該置換基をR²と定義することができる。R²としては、好適には、下記「置換基群 γ - 2 z」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及び t e r t - ブチル基であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

[置換基群 $\gamma-2z$] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基

、2-シアノー2-(メトキシカルポニル)エテン-1-イル基、2-カルポキ シー2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリ メチルシリル) エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、 フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基 、2,4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基 、1- (メトキシイミノ) エチル基、1- [(ペンジルオキシ)イミノ] エチル 基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール - 4 - イル基、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンー 2 - イル基、 2 - ピリジル基 、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリ ジノカルボニル基、 (ピロールー1ーイル) スルホニル基、カルボキシ基、メト キシカルボニル基、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カル バモイル基、N, Nージメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] スルファモイル基、N, N-ジメチ ルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基 、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ 基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロ フェニル) ジアゼニル基、 {[4-(ピリジン-2-イル) スルファモイル] フ ェニル ジアゼニル基

[0087]

上記環Zの定義における「式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいナフタレン環」である場合、好適には、ナフタレン環である。

[0088]

環Zの定義における「式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系

を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択 されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式芳香 族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾ ール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール 環、ピラゾール環、1.2.3-オキサジアゾール環、1,2.3-チアジアゾ ール環、1、2、3ートリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン 環、ピラジン環、1,2,3ートリアジン環、1,2,4ートリアジン環、1H ーアゼピン環、1,4ーオキセピン環、1,4ーチアゼピン環、ペンゾフラン環 、イソベンゾフラン環、ベンゾ [b] チオフェン環、ベンゾ [c] チオフェン環 、インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-イン ダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1,2-ベンゾイソオキサゾール環、2, 1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1,2-ベンゾイソチア ゾール環、2, 1ーペンゾイソチアゾール環、1, 2, 3ーペンゾオキサジアゾ ール環、2,1,3ーベンゾオキサジアゾール環、1,2,3ーベンゾチアジア ゾール環、2,1,3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環 、2Hーベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、 キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、1H-1,5 -ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 α -カルボリン環、 β -カルボリン環 、〃--カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フ ェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環、チアントレン環、イン ドリジン環、フェノキサチイン環等の5ないし14員の単環式又は縮合多環式芳 香族複素環が挙げられる。好適には、5ないし13員の単環式又は縮合多環式芳 香族複素環であり、さらに好適には、チオフェン環、ビリジン環、インドール環 、キノキサリン環、及びカルバゾール環である。

[0089]

上記環 Z の定義における「式 - O - A (式 中、A は上記定義と同義である)及び式 - X - E (式 中、X 及び E は上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。

該置換基のヘテロアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基 が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。

上記環 Z の定義における「式 - O - A (式中、Aは上記定義と同義である)及び式 - X - E (式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、好適には、ハロゲン原子である。

[0090]

Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、上記「炭化水素基」の定義における「アリール基」と同様の基が挙げられ、好適には、フェニル基、1ーナフチル基、2ーナフチル基等のC6~C10のアリール基であり、最も好適には、フェニル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。

[0091]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「置換基を有していてもよいフェニル基」である場合、好適には、「モノ置換フェニル基」、「ジ置換フェニル基」、及び「3個以上の置換基を有するフェニル基」であり、更に好適には、「ジ置換フェニル基」である。

[0092]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 $\delta-1$ e」に示す基が挙げられる。

[置換基群 δ -1e] 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3,4 ープロピレンジオキシフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2,4-ジヒ ドロキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、2ークロロー5-(トリ フルオロメチル)フェニル基、3,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]フェニル基、2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、4-クロロー2-

(トリフルオロメチル) フェニル基、2ーフルオロー3ー (トリフルオロメチル) フェニル基、4ーフルオロー3ー(トリフルオロメチル)フェニル基、4ーク ロロー3- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-フルオロー5- (トリフル オロメチル) フェニル基、3ープロモー5ー (トリフルオロメチル) フェニル基 、2-フルオロー5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-ニトロー3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-ニトロー5- (トリフルオロメチル) フ ェニル基、4ーシアノー3ー(トリフルオロメチル)フェニル基、2ーメチルー 3- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-メチル-3- (トリフルオロメチ ル) フェニル基、2ーメチルー5ー (トリフルオロメチル) フェニル基、4ーメ トキシー3ー (トリフルオロメチル) フェニル基、3ーメトキシー5ー (トリフ ルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニ ル基、2-メチルスルファニル-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-(1-ピロリジニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-モルホリ ノー5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-クロロー4-(トリフルオロ メチル)フェニル基、2,5ージクロロフェニル基、3,4ージクロロフェニル 基、3,5ージフルオロフェニル基、3,5ージニトロフェニル基、2,5ービ ス[(1,1-ジメチル)エチル]フェニル基、5-[(1,1-ジメチル)エ チル] -2-メトキシフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、4-メトキシ ビフェニルー3ーイル基、3,5ージメトキシフェニル基、3,5ービス(メト キシカルボニル)フェニル基、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニ ル基、3ーメトキシカルボニルー5ー(トリフルオロメチル)フェニル基、3ー カルボキシー5ー(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキ シ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (2, 4-ジクロロフェノ キシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- [4-(トリフルオロメ チル) ピペリジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -5-(トリフルオロメチル) フェニル 基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基 、2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチ ル)フェニル基、2-ピペリジノー5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2

- (4-メチルフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル基、2 - (4-クロロフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3,5-ジ カルボキシフェニル基、5-イソプロピルー2-メチルフェニル基、2,5-ジ エトキシフェニル基、2,5ージメチルフェニル基、5ークロロー2ーシアノ基 、5-ジエチルスルファモイルー2-メトキシフェニル基、2-クロロー5-ニ トロフェニル基、2-メトキシ-5-(フェニルカルバモイル)フェニル基、5 ーアセチルアミノー2ーメトキシフェニル基、5ーメトキシー2ーメチルフェニ ル基、2,5-ジブトキシフェニル基、2,5-ジイソペンチルオキシ基、5-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、5-[(1,1-ジメチル)プロピル] -2-フェノキシフェニル基、2-ヘキシルオキシー5-メタンスルホニル基 、5-(2,2-ジメチルプロピオニル)-2-メチルフェニル基、5-メトキ シー2- (1-ピロリル) フェニル基、5-クロロー2- (p-トルエンスルホ ニル)フェニル基、2-クロロ-5-(p-トルエンスルホニル)フェニル基、 2-フルオロー5-メタンスルホニル基、2-メトキシー5-フェノキシ基、4 -メチルビフェニル-3-イル基、2-メトキシ-5-(1-メチル-1-フェ ニルエチル)フェニル基、5ーモルホリノー2ーニトロフェニル基、5ーフルオ ロー2- (1-イミダゾリル) フェニル基、2-プチルー5-ニトロフェニル基 、5-[(1,1-ジメチル)]プロピルー2-ヒドロキシフェニル基、2-メ トキシー5ーメチルフェニル基、2,5ージフルオロフェニル基、4ーイソプロ ピルー2ー (トリフルオロメチル) フェニル基、2ーニトロー4ー (トリフルオ ロメチル)フェニル基、4ープロモー3ー(トリフルオロメチル)フェニル基、 4-プロモー2-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-プロモー4-(トリ フルオロメチル)フェニル基、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェ ニル基、4-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-シ アノー2-(トリフルオロメチル)フェニル基、2,6-ジイソプロピルフェニ ル基、2,6-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、2,4-ジ クロロフェニル基、2,3ージメチルフェニル基、インダン-5-イル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、4-ブロモー2-(ト リフルオロメトキシ)フェニル基、3,4-エチレンジオキシフェニル基、3クロロー4-シアノフェニル基、3-クロロー4- (トリフルオロメトキシ) フ . エニル基、2ークロロー4ーシアノフェニル基、2,3ージクロロフェニル基、 4-イソプロピル-3-メチルフェニル基、4-[(1,1-ジメチル)プロピ ル] -2-ヒドロキシフェニル基、3-クロロー2-シアノフェニル基、2-シ アノー4-メチルフェニル基、2,2-ジフルオロー1,3-ペンプジオキソー ルー4ーイル基、2,2,3,3ーテトラフルオロー1,4ーペンゾジオキセン - 5 - イル基、3 - クロロー4ー(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル 基、2-ニトロー4ー(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2,2-ジフルオ ロー1, 3-ペンプジオキソールー5-イル基、2-メチルー4-(トリフルオ ロメトキシ) フェニル基、4ープロモー2ーフルオロフェニル基、2,4ービス (メタンスルホニル) フェニル基、2,2,3,3ーテトラフルオロー1,4-ベンゾジオキセンー6ーイル基、2ーベンゾイルー4ークロロフェニル基、2ー ブロモー4-フルオロフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-ジ フルオロフェニル基、3-クロロー4-メトキシフェニル基、2-クロロー4-ニトロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-ベンゾイル-5-メチ ルフェニル基、2-プロモー4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、3,4 -ジヘキシルオキシフェニル基、2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル 基、4-シアノ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2-(4-シアノ フェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メトキシフ ェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基

[0093]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2,5-ジ置換フェニル基」及び「3,5-ジ置換フェニル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2,5-ジ 置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 & -2 e」に示す基が挙げられる。

[置換基群 δ - 2 e] 2, 5 - ジメトキシフェニル基、2 - クロロー5 - (トリフルオロメチル) フェニル基、2, 5 - ビス(トリフルオロメチル) フェニル基

、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フ ェニル基、2-メトキシー5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メチル スルファニルー5ー (トリフルオロメチル) フェニル基、2ー (1ーピロリジニ ル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-モルホリノー5- (トリフ ルオロメチル) フェニル基、2, 5ージクロロフェニル基、2, 5ービス [(1 , 1-ジメチル)エチル] フェニル基、5-[(1,1-ジメチル)エチル] -2ーメトキシフェニル基、4ーメトキシビフェニルー3ーイル基、2ープロモー 5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (2-ナフチルオキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル) ピペリ ジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-(2,2,2 ートリフルオロエトキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-(2 ーメトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-クロロー3, 5ージメチルフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル 基、2-ピペリジノー5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メチ ルフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-クロロフ ェノキシ) -5-(トリフルオロメチル) フェニル基、5-イソプロピルー2-メチルフェニル基、2,5-ジエトキシフェニル基、2,5-ジメチルフェニル 基、5-クロロ-2-シアノ基、5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフ ェニル基、2-クロロー5-ニトロフェニル基、2-メトキシー5- (フェニル カルバモイル) フェニル基、5-アセチルアミノ-2-メトキシフェニル基、5 ーメトキシー2ーメチルフェニル基、2,5ージブトキシフェニル基、2,5ー ジイソペンチルオキシ基、5-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、5-[(1, 1-ジメチル) プロピル] -2-フェノキシフェニル基、2-ヘキシルオ キシー5-メタンスルホニル基、5-(2,2-ジメチルプロピオニル)-2-メチルフェニル基、5-メトキシ-2-(1-ピロリル)フェニル基、5-クロ ロ-2- (p-トルエンスルホニル) フェニル基、2-クロロ-5- (p-トル エンスルホニル)フェニル基、2-フルオロー5-メタンスルホニル基、2-メ

トキシー5-フェノキシ基、2-メトキシー5- (1-メチルー1-フェニルエチル) フェニル基、5-モルホリノー2-ニトロフェニル基、5-フルオロー2- (1-イミダゾリル) フェニル基、2-プチルー5-ニトロフェニル基、5- [(1,1-ジメチル) プロピル] -2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシー5-メチルフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2-ベンゾイルー5-メチルフェニル基、2-(4-シアノフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基

[0094]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2,5ージ 置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2,5ージ置換フェニル基(但 し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に 更に好適には、下記「置換基群 δ -3 e」から選択される基であり、最も好適に は、2,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

 4ーメチルフェノキシ) -5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(4-クロロフェノキシ) -5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(4-シア ノフェノキシ) -5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(4-メトキシ フェノキシ) -5-(トリフルオロメチル) フェニル基

[0095]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「3,5-ジ 置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 & -4 e」に示す基が挙げられる。

[置換基群 δ − 4 e] 3,5 − ビス (トリフルオロメチル)フェニル基、3,5 − ジクロロフェニル基、3,5 − ビス [(1,1 − ジメチル) エチル]フェニル基、3 − ブロモー5 − (トリフルオロメチル)フェニル基、3 − ブロモー5 − (トリフルオロメチル)フェニル基、3 − メトキシー5 − (トリフルオロメチル)フェニル基、3,5 − ジフルオロフェニル基、3,5 − ジニトロフェニル基、3,5 − ジメトキシフェニル基、3,5 − ビス (メトキシカルボニル)フェニル基、3 − メトキシカルボニルー5 − (トリフルオロメチル)フェニル基、3 − メトキシカルボニルー5 − (トリフルオロメチル)フェニル基、3,5 − ジカルボキシー5 − (トリフルオロメチル)フェニル基、3,5 − ジカルボキシフェニル基

[0096]

上記「置換基を有していてもよいアリール基」が「3,5ージ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「3,5ージ置換フェニル基(但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群 δ -5e」から選択される基であり、最も好適には、3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

[置換基群 8 - 5 e] 3,5 - ビス (トリフルオロメチル)フェニル基、3 - フルオロ-5 - (トリフルオロメチル)フェニル基、3 - ブロモー5 - (トリフルオロメチル)フェニル基、3 - メトキシー5 - (トリフルオロメチル)フェニル基、3 - メトキシカルボニルー5 - (トリフルオロメチル)フェニル基、3 - カルボキシー5 - (トリフルオロメチル)フェニル基

[0097]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「モノ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 8 - 6 e」に示す基が挙げられる。

[置換基群 8 - 6 e] 4 - メトキシフェニル基、4 - クロロフェニル基、2 - メ トキシフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオ ロメチル) フェニル基、4- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-クロロフ ェニル基、ピフェニルー3ーイル基、3ーアセチルフェニル基、3-(アセチル アミノ)フェニル基、3ーカルバモイルフェニル基、3ーメチルカルバモイルフ ェニル基、4ーメチルフェニル基、3ー(トリフルオロメトキシ)フェニル基、 2-ベンジルフェニル基、4- (トリフルオロメトキシ) フェニル基、4- [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ヘキシルフェニル基、3-メチルフェニル基、 4-シクロヘキシルフェニル基、4-ベンジルフェニル基、2-クロロフェニル 基、2ーメチルフェニル基、4ープチルフェニル基、4ーペンジルオキシフェニ ル基、3-ベンジルフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、3-イソプロ ピルフェニル基、4-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-(エトキ シカルボニルメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチルスルファニル)フ ェニル基、4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル基、4-(トリフ ルオロメタンスルホニル)フェニル基、3-エチニルフェニル基、4-(1-メ チルプロピル)フェニル基、3-ベンゾイルフェニル基、3-メトキシフェニル 基、4-(アセチルアミノ)フェニル基、4-スルファモイルフェニル基、4-(ジフルオロメトキシ) フェニル基、3-メチルスルファニルフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3- (プチルスルファモイル) フェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-(p-トルエンスルホニルアミノ)フェニル基 、4-モルホリノフェニル基、3- [(1, 1-ジメチル)エチル] フェニル基 、3- (5-メチルフラン-2-イル) フェニル基、3-スルファモイルフェニ ル基、3-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル基、3-ヘキシルオキシ フェニル基、4ーアセチルフェニル基、ビフェニルー2ーイル基、ビフェニルー 4-イル基、3-[5-フェニル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール-1

 $- 4 \lambda = - 4 \lambda = -$

[0098]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「3個以上の置換基を有するフェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 $\delta-7$ e」に示す基が挙げられる。

[置換基群 8 - 7 e] 3,5 - ビス(トリフルオロメチル) - 2 - プロモフェニル基、3,4,5 - トリクロロフェニル基、3,5 - ジクロロー4 - ヒドロキシフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、3,5 ,5 ,8 ,8 - ペンタメチルー5,6,7,8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル基、3,5 - ビス(トリフルオロメチル) - 2 - メチルフェニル基、2,6 - ジクロロー4 - (トリフルオロメチル)フェニル基、2,4 - ジメトキシー5 - (トリフルオロメチル)フェニル基、2,4 - ジフルオロー5 - (トリフルオロメチル)フェニル基、4 - クロロー2 - (4 - クロロペンゼンスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル基、5 - クロロー2 - ニトロー4 - (トリフルオロメチル)フェニル基、2,3 - ジフルオロー4 - (トリフルオロメチル)フェニル基、2,3 - ジフルオロー4 - (トリフルオロメチル)フェニル基、2,4,6 - トリメチルフェニル基、2 - シアノー4,5 - ジメトキシフェニル基、2,4 - ジクロロー5 - イソプロポキシフェニル基、2,3 ,5 - トリフルオロフェニル基、2,4 ,5 - トリクロロフェニル基、5 - エトキシー4 - フルオロー2 - ニトロフェニル基

[0099]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「置換基を有していてもよいナフチル基」である場合、好適な基の具体例としては、1ーナフチル基、4ーメトキシナフタレン-2ーイル基、及び4ーヒドロキシ-3ーメチルナフタレン-1ーイル基が挙げられる。

[0100]

Eの定義における「置換基を有していてもよいへテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」及び「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。好適には、5ないし13員のヘテロアリール基であり、このとき、好適な基の具体例としては、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、1,3,4ーチアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリル基、キノリル基、カルバゾリル基、チアゾリル基、及びピラジニル基が挙げられる。

Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、更に好適には、5員のヘテロアリール基であり、特に更に好適には、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、1,3,4ーチアジアゾリル基、及びチアゾリル基であり、最も好適には、チアゾリル基である。

[0101]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいへテロアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。

[0102]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」が「置換基を有していてもよいチアゾリル基」である場合、好適には、「置換基を有していてもよいチアゾールー2ーイル基」であり、更に好適には、「モノ置換チアゾールー2ーイル基」、及び「ジ置換チアゾールー2ーイル基」であり、特に更に好適には、「ジ置換チアゾールー2ーイル基」である。

[0103]

[置換基群 3 - 8 e] 5 - プロモー 4 - [(1, 1 - ジメチル) エチル] チアゾ ールー2ーイル基、5ープロモー4ー(トリフルオロメチル)チアゾールー2ー イル基、5-シアノー4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールー2-イ ル基、5ーメチルチアゾールー2ーイル基、4,5ージメチルチアゾールー2ー イル基、5ーメチルー4ーフェニルチアゾールー2ーイル基、5ー(4ーフルオ ロフェニル) -4-メチルチアゾールー2-イル基、4-メチルー5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールー2-イル基、4-[(1,1-ジ メチル) エチル] -5-エチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェ ニルチアゾール-2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2 ーイル基、4ープチルー5ーフェニルチアゾールー2ーイル基、4ー [(1, 1 ージメチル) エチル] -5- [(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール - 2 - イル基、4 - [(1,1-ジメチル)エチル]-5-(エトキシカルボニ ル) チアゾール-2-イル基、4-[(1,1-ジメチル) エチル] -5-ピペ リジノチアゾールー2-イル基、4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モ ルホリノチアゾール-2-イル基、4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1 ージメチル) エチル] -5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール -2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、 4,5-ジフェニルチアゾールー2ーイル基、4-ベンジルー5-フェニルチア ゾールー2-イル基、5-フェニルー4-(トリフルオロメチル)チアゾールー 2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾ イルー4ーフェニルチアゾールー2ーイル基、5-エトキシカルボニルー4ーフ ェニルチアゾールー2ーイル基、5-エトキシカルボニルー4ー(ペンタフルオ ロフェニル) チアゾールー2ーイル基、5ーメチルカルバモイルー4ーフェニル チアゾールー2-イル基、5-エチルカルバモイルー4-フェニルチアゾールー 2-イル基、5-イソプロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イ ル基、5-(2-フェニルエチル)カルバモイル-4-フェニルチアゾール-2 ーイル基、5-エトキシカルボニル-4- (トリフルオロメチル) チアゾールー 2-イル基、5-カルボキシ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール -2-イル基、5-(エトキシカルボニル)メチル-4-フェニルチアゾールー 2-イル基、5-カルボキシ-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-プロ ピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基

[0104]

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」が「モノ 置換チアゾールー2ーイル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「 置換基群 δ – 9 e」に示す基が挙げられる。

[置換基群 δ -9e] 4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールー2ーイル基、4-フェニルチアゾールー2ーイル基、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] チアゾールー2ーイル基、4-(2, 4-ジクロロフェニル)チアゾールー2ーイル基、4-(3, 4-ジクロロフェニル)チアゾールー2ーイル基、4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] チアゾールー2ーイル基、4-(2, 5-ジフルオロフェニル)チアゾールー2ーイル基、4-(4 - (4-メトキシフェニル)チアゾールー2ーイル基、4-(4-メトキシフェニル)チアゾールー2ーイル基、4-(4-メトキシフェニル)チアゾールー2ーイル基、4-(4-ズトキシフェニル)チアゾールー2ーイル基、4-(4-ズトキシフェニル)チアゾールー2ーイル基、4-(4-ズトカー2ーイル基

[0105]

上記一般式(I)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

[0106]

上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式(I)で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対像体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

また、一般式(I)で表される化合物が例えば2-ヒドロキシピリジン構造を有する場合、その互変異性体(tautomer)である2-ピリドン構造として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、一般式(I)で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置は2配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

[0107]

本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。

なお、下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。

Me:メチル基、Et:エチル基。

[0108]

【表1】

化合物番号	A o	x	E
1	OH Br	NH NH	CF ₃
2	OH Br	O N H	
3	OH Br	Î, NH	~~~
4	OH MeO OH		OMe
5	OH CI	OH OH	CI
6	MeO		MeO

			0-
7	OH Me		
8	Me o o		(,)
9	OH CI	~	CI
10	OH Br	0 0 '8' _N ' H	CI
1 1	OH	, and o	CF ₃
1 2	OH CI	T N O	CI
1 3	OH	H N O O	CI
1 4	OH Br	N H	CI
15	OH	O N N N	ОН
	Br		ОН

16	OH CI	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	CF ₃
1 7	OH Br		CF ₃

化合物番号	A. O. Z.	E	
1 8	ОН	CI	
1 9	ОН	CI	
2 0	OH	OMe OMe	
2 1	ОН	CF ₃	
2 2	OH	SO ₂ F	

2 3	OH CI	80 ₂ F
2 4	OH N CI	CF ₃
2 5	OH N CI	CF ₃
2 6	OH N CI	Me Me Me Me
2 7	OH N	CF ₃
2.8	OH HN CI	CF ₃
2 9	OH N N N	CF ₃

3 0	OH	CI
	HN	

化合物番号	A-0 Z	E
3 1	ОН	
3 2	OH CI	
3 3	OH CI	OMe
3 4	Me CI	OMe

化合物番号	A-0 Z	E
3 6	OH CI	EtO ₂ C
3 6	OH Br	N-NH
3 7	OH Br	Et N Et
3 8	OH Br	
3 9	OH Br	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
4 0	OH	N-N S CF ₃

4 1	OH Br	N-N CF ₃
4 2	OH CI	CI
4 3	OH CI	OMe N CI
4 4	Me	H N
4 5	Me	HN—CO ₂ Et
4 6	OH CI	
4 7	OH CI	Et

化合物番号	A . O . Z	E
4 8	OH OH	CF ₃
4 9	OH F	CF ₃
5 O	OH CI	CF ₃
5 1	OH Br	CF ₃
5 2	OH	CF ₃
5 3	OH NO ₂	CF ₃

5 4	OH CN	CF ₃
5 5	OH Me	CF ₃
5 6	Me Me	CF ₃
5 7	НО	CF ₃
. 58	MeO N Me	CF ₃
5 9	OH OH	CF ₃
6 0	OH CN CN	CF ₃

6 1	OH CN CO₂H	CF ₃
6 2	OH CN CO ₂ Me	CF ₃
6 3	OH OH	CF ₃
6 4	OH — H	CF ₃
6 5	OH OH	CF ₃

	•	
6 6	OH SiMe ₃	CF ₃
6 7	OH C	CF ₃
6 8	OH OH	CF ₃
6 9	OH CF3	CF ₃
7 0	OH CF ₂ CF ₃	CF ₃
7 1	OH OH	CF ₃

7 2	OH S	CF ₃
7 3	OH S	CF ₃
7 4	OH N S—Me	CF ₃
7 5	H HO	CF ₃
7 6	OH N	CF ₃
7 7	OMe	CF ₃

7 8	OH Me	CF ₃
7 9	OH Me Me	CF ₃
8 0	OH CO₂H	CF ₃
8 1	OH CO₂Me	CF ₃
8 2	OH CF3	CF ₃
8 3	OH ONMe ₂	CF ₃
8 4	OH OH	CF ₃

8 5	OH OH	CF ₃
8 6	OH O=\$=O NMe ₂	CF ₃
8 7	OH O=8=0	CF ₃ CF ₃
8 8	OH NH ₂	CF ₃
8 9	OH NMe ₂	CF ₃
9 0	OH HN	CF ₃
9 1	OH HN N	CF ₃

9 2	OH HN N S	CF ₃
9 3	OH NO2	CF ₃
9 4	OH	CF ₃ CF ₃
9 5	Me	CF ₃
9 6	Me O CI	CF ₃

9 7	Me N CI	CF ₃
9 8	CI	CF ₃
9 9	OH CI	CF ₃ CF ₃
100	OH	CF ₃
101	OH Br	CF ₃
102	OH Me	CF ₃
103	0 0 0	CF ₃

化合物番号	A-0 z	E
104	OH	F ₃ C
105	OH CI	F ₃ C CI
106	OH Br	CF ₃
107	OH CI	CF ₃
108	OH C1	CF ₃ F
109	OH Br	CF ₃

110	OH CI	CF ₃
111	OH Br	CF ₃
112	OH GI	CF ₃
113	OH CI	CF ₃
114	OH Br	CF ₃
115	OH GI	CF ₃ NO ₂
1 1 6	OH CI	CF ₃
1 1 7	OH Br	CF ₃ CN
118	OH CI	CF ₃

119	OH CI	CF ₃ Me
120	OH GI	CF ₃
121	OH	CF ₃
1 2 2	OH Br	CF ₃
1 2 3	OH Br	CF ₃
1 2 4	OH CI	CF ₃
1 2 5	OH CI	CF ₃
1 2 6	OH Br	CF ₃

1. 2. 7	OH Br	CF ₃
1 2 8	OH GI	CF ₃
1 2 9	OH Br	CI CF ₃
130		CF ₃
131	OH NO ₂	CF ₃
1 3 2	OH Me	CF3
133	OMe	CF ₃
1 3 4	OH Me	CF ₃

135	OH Mo	CF ₃ Me
136	OH Me	CF ₃
1 3 7	OH Me	CF₃ OM•
138	OH Me	CF ₃

化合物番号	A-0 2	E
139	OH Br	
140	OH Br	CI
141	OH Br	CI
1 4 2	OH CI	CI
1 4 3	OH Br	CI
1 4 4	OH Br	F

1 4 5	OH OH	CI
1 4 6	OH F	CI
1 4 7	OH CI	CI
1 4 8	OH Br	CI
1 4 9	OH OH	CI
150	OH Br	CI
151	CI	CI
152	OH NO ₂	CI
153	OH Me	CI

1 5 4	OH OMe	CI
155	OH Br	CI
156	OH Br	СІ
157	OH CI	F F F
158	OH Br	NO ₂
159	OH CI	Me Me Me Me
160	OH CI	Me Me OMe
161	OH Br	Me

1 6 2	OH CI	Me Me Me
163	OH Br	Me Me Me Me
164	OH CI	Me Me Me
165	OH Ci	
166	OH CI	OMe
1 6 7	OH Br	OMe
168	OH Br	OMe

176	OH Me	Me Me Me Me
177	OH OMe	Me Me Me Me
178	0 0 0	Me Me Me
1 7 9	OH Me	Me Me Me

化合物番号	A. ₀	E
180	OH Br	→ _s]
181	OH Br	Me Me Me Me Br
182	OH Br	N CF3 Br
183	OH CI	Me Me Me CN
184	OH Br	Me Me Me S CN
185	OH Br	→ N Me

186	OH Br	Me Me Me
187	OH Br	N Me
188	OH Br	N N Me
189	OH Br	N Me
190	OH Br	S CF3
191	OH Br	N Me Me Me
192	OH Br	N Et
193	OH Br	N Me

194	OH Br	N Me
195	OH CI	Me Me Me Me Me
196	OH Br	N Me Me Me Me
197	OH Br	Me Me Me Me CO ₂ Et
198	OH Br	Me Me Me
199	OH Br	Me Me Me Me
200	OH Br	Me Me Me

201	OH Br	Me Me N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
202	OH Br	-\sum_s
203	OH Br	N CO ₂ H
204	OH Br	N C
2 0 5	OH Br	N S
206	OH Br	N CF3
207	OH Br	N Me

208	OH Br	N Co
209	OH Br	N CO ₂ Et
210	OH G	N CO ₂ Et
211	OH Br	F F F CO ₂ Et
2 1 2	OH Br	N H H N Me
213	OH Br	N H H N Et
214	OH Br	N H Me

2 1 5	OH Br	
2 1 6	OH Br	CF ₃
2 1 7	o Co	Me Me Me Me
2 1 8	OH OH	N CO ₂ Et
2 1 9	ÖH F	S CO ₂ Et
2 2 0	OH F	N CO ₂ Et

2 2 1	OH CF3	N CO ₂ Et
2 2 2	OH N	N CO ₂ Et
2 2 3	OH	N CO ₂ Et

[0109]

【表2】

化合物番号	A. ₀	х	E
301	OH CI	~	
3 0 2	OH CI		CF ₃
3 0 3	OH GI	, NA PINA	CF ₃
3 0 4	OH CI	O N.N W	CF ₃
3 0 5	OH CI	Me Me H N H	CF ₃
3 0 6	OH	N.N.	CF ₃
3 0 7	OH CI	NH NH	CF ₃

308	OH	N—	CF ₃
309	OH CI	N H	CF ₃
310	OH CI	~	CF ₃
3 1 1	OH CI	O N H	
3 1 2	OH CI	H	CF ₃
3 1 3	OH CI	O Me	CF ₃
3 1 4	OH CI	O H N	CF ₃
3 1 5	OH CI	ON H	CF ₃
3 1 6	OH CI	10	CF ₃

317	OH → CI	H N N	CF ₃
318	OH CI	NH NH	CF ₃
3 1 9	OH CI	~~~~	CF ₃
3 2 0	OH C	J'N-	CF ₃
3 2 1	OH GI	N.N.	CF ₃

化合物番号	A. ₀	E
3 2 2	он ОН	CF ₃
3 2 3	Me	CF ₃
3 2 4	но Вг	CF ₃
3 2 5	но	CF ₃
3 2 6	CI	CF ₃
3 2 7	HOOH	CF ₃
3 2 8	Me OH	CF ₃

3 2 9	MeO	CF ₃
330	OH Me Me Me	CF3
3 3 1	CI OH	CF ₃
3 3 2	Me OH Me Me	CF ₃
3 3 3	OH F	CF ₃
3 3 4	CI	CF ₃
3 3 5	MeO	CF ₃
3 3 6	OH OMe	CF ₃

3 3 7	OH NHSO₂Me	CF ₃
338	OH HN S	CF ₃
3 3 9	OH .HN Me	CF ₃
3 4 0	OH SO ₂ NH ₂	CF ₃
3 4 1	OH	CF ₃
3 4 2	OH OH	CF ₃
3 4 3	Br S	CF ₃
3 4 4	OH	CF ₃

3 4 5	OH HN CI	CF3 CF3
3 4 6	OH CI	CF ₃
3 4 7	OH Ci	CF ₃ OMe
3 4 8	OH CI	CF3
3 4 9	OH C	CF ₃
3 5 0	OH	CF ₃
3 5 1	OH GI	CF ₃
3 5 2	OH	CF ₃

3 5 3	OH CI	CF ₃
3 5 4	OH G	CF ₃
3 5 5	OH CI	CF ₃ OCH ₂ CF ₃
356	OH OH	CF ₃
3 5 7	OH CI	CF ₃ O Me CI
3 5 8	OH GI	CF ₃

3 5 9	0 1 + 0	CF3 Me
360	OH CI	CF ₃
3 6 1	OH Br	CO₂H CO₂H
362	OH G	Me Me
363	OH CI	OEt OEt
3 6 4	OH	Me Me
3 6 5	0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	CN
366	OH	SO ₂ NEt ₂

367	OH CI	NO ₂
368	OH GI	OMe H
369	OH CI	OMe
370	OH CI	HN Me
3 7 1	OH CI	OMe Me
3 7 2	OH CI	O Me
3 7 3	OH CI	Me Me
3 7 4	OH	CONH ₂

3 7 5	OH CI	Me Mo
3 7 6	OH G	SO ₂ Me
377	OH CI	Me Me Me
3 7 8	OH GI	OMe
3 7 9	OH	CI O=8—Me
380	OH CI	O=S-Me
3 8 1	OH CI	SO ₂ Me

382	OH CI	OMe
383	OH G	Me
384	OH CI	Me Me OMe
385	OH GI	O N NO ₂
3 8 6	OH C	F N
387	OH CI	NO ₂
388	OH GI	Me Me

389	OH OH	Mo
390	OH CI	
3 9 1	OH	
3 9 2	OH Br	Ne Me Me CO ₂ H
3 9 3	OH Br	N CO₂Et
3 9 4	OH Br	N CO2H
3 9 5	OH CI	CF ₃
3 9 6	OH CI	
3 9 7	OH GI	N Br

398	OH G	
399	OH Br	N Br
400	OH Br	N H Me
401	OH CI	CF ₃ CF ₃
402	OH CI	CF ₃
403	OH CI	Me Me CF ₃
404	OH CI	CF ₃
405	OH CI	NO ₂
406	OH	CI CF ₃

407	OH CI	CN CF3
408	OH CI	CF ₃
409	OH CI	CF ₃
410	OH Ci	CF ₃
411	OH CI	CF ₃
4 1 2	OH CI	O Me Me CF ₃
413	OH CI	CF ₃ OMe
414	OH CI	CF ₃ F
415	OH CI	CF ₃

416	ŏ H Çī	CF ₃ CI O=8 CI
417	OH Ci	CI CF ₃ NO ₂
418	OH CI	CF ₃
419	OH C	F ₃ C H OH OH
420	OH CI	F CF3
421	OH CI	Me Me
422	OH C1	CONH ₂
4 2 3	OH CI	CONHMe
424	OH GI	Me Me Me

	<u> </u>	
425	OH CI	M•
426	OH CI	Mo
427	OH CI	Me
428	ŏ H	Me Me
429	OH C1	OCF3
430	OH CI	
431	OH CI	OCF3
4 3 2	OH CI	CI
434	OH CI	Me Me Me

434	₹ -0	Mo
435	OH CI	
436	OH CI	Me
437	OH OH	Me O Ma
438	OH CI	CI
439	OH CI	O Me
440	OH CI	OCF ₃
441	OH Ci	Me
4 4 2	OH	Me

443	OH CI	
444	OH C₁	
445	OH CI	OMe OMe
446	OH CI	
447	OH CI	Me Ci
448	OH CI	CN
449	OH Ci	OCF ₃
450	OH CI	CN
451	OH CI	CI

4 5 2	ō l	Q
453	OH CI	Me Me Me
454	OH Ci	Me Me Me
4 5 5	OH CI	file
456	OH CI	Me
457	OH CI	CN CI
458	OH GI	CN Me
4 5 9	OH CI	
460	OH CI	O F F

461	OH CI	F F
462	ŏ +	BCF ₃
463	0 -0	OCF ₃
464	OH CI	√°× _F
4 6 5	QH CI	
466	OH CI	OCF ₃
467	OH CI	F
4 6 8	OH CI	
469	OH	Br

470	OH CI	SO ₂ Me
471	OH CI	Me O OH N O OH CI
472	OH Ci	F C C C C C C C C C C C C C C C C C C C
473	OH C	o CI
474	OH CI	Br
475	OH	O Me
476	OH GI	F ₃ C CF ₃ H CI
477	OH CI	CI
478	OH	Me Me

479	OH GI	CN
480	он ci	CN
481	OH CI	OMe
482	OH CI	CO₂Et
483	OH CI	SCF ₃
484	OH CI	SCF ₃
485	OH CI	SO ₂ CF ₃
486	OH CI	↓ F
487	OH CI	Н

488	OH Ci	Me
489	OH CI	OMe
490	OH GI	
491	ŏ H CI	OMe
492	OH CI	HNWe
493	OH CI	SO ₂ NH ₂
494	OH CI	CI CF ₃ CF ₃
495	OH .	NO ₂
496	OH Ci	F

497	OH CI	↑° ↓ F
498	OH CI	OH _{CF3} CF ₃
499	OH CI	SMe
500	OH CI	SO ₂ Me
501	OH Ci	Me
5 0 2	OH CI	N Me
5 0 3	OH CI	0.0
5 0 4	OH CI	H O Me
505	OH CI	

5 0 6	OH CI	Mo Mo
507	OH CI	No.
508	OH CI	Não Ci
509	ŏ H	SO ₂ NH ₂
5 1 0	OH CI	SO ₂ CF ₃
5 1 1	OH CI	OCF ₃
5 1 2	OH CI	O Me
5 1 3	OH GI	CI
5 1 4	OH CI	Me Me

515	OH CI	OEt F
516	Ö – CI	Ме
5 1 7	OH OH	Me
518	OH OH	F F
5 1 9	OH NO ₂	F
5 2 0	OH OH	Me
5 2 1	ÖH ————————————————————————————————————	Me
5 2 2	OH CF ₃	

5 2 3	OH CF ₃	
5 2 4	OH CI	
5 2 5	OH O=8-NH O CF ₃	CF ₃
5 2 6	OH CI	CF ₃
5 2 7	OH OH	CF ₃
5 2 8	P OH	CF ₃
5 2 9	OH CI	Me NH ₂ NH ₂
530	OH CI	OCF ₃

531	OH CI	CF3
532	OH CI	CF ₃
533	OH OH	CF ₃
534	OH CI	N CI
535	Me OH	CF ₃
536	Me OH	CF ₃
5 3 7	OH Me Br	CF ₃
538	OH CI	N CF3

539	Ŏ Ĭ	N CF3 N Me Me
5 4 0	OH Br	CF ₃
5 4 1	OH CI	N CI
5 4 2	OH OH	N CF3
543	OH CI	CF ₃
5 4 4	OH CI	CF ₃
5 4 5	OH OH	CF ₃
546	OH CI	-N F

5 4 7	CI	CF ₃
5 4 8	OH CI	CF ₃
5 4 9	OH CI	OMe
550	OH CI	CF ₃
5 5 1	OH	F F F
5 5 2	OH Br	CF ₃

<u> </u>			
化合物番号	A _{-O}	х	E
553	но	S C S C S C S C S C S C S C S C S C S C	CF ₃
554	OH GI	∕~ _N ∕	Me Me
5 5 5	OH CI	∕ N ∕ H	Me Me

[0110]

一般式 (I) で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば、「国際公開第02/49632号パンフレット」に記載された方法を参照することは有用である。

[0111]

一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造する ことができる。

<方法1>

一般式(I)において、Xが一CONH-(窒素上の水素原子は置換されていてもよい)で表される化合物は、例えば、反応工程式1に示す方法によって製造することができる。

反応工程式1

【化19】

(式中、A、環Z及びEは、一般式(I)における定義と同意義であり、A101 は水素原子又はヒドロキシ基の保護基(好ましくは、メチル基等のアルキル基;ベンジル基等のアラルキル基;アセチル基;メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基;トリメチルシリル基等の置換シリル基)を表し、R及びR101は水素原子、C1~C6のアルキル基等を表し、E101は、一般式(I)の定義におけるE又はEの前駆体を表し、Gはヒドロキシ基、ハロゲン原子(好ましくは、塩素原子)、炭化水素ーオキシ基(好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリールーオキシ基)、アシルーオキシ基、イミドーオキシ基等を表す)

[0112]

(第1工程)

カルボン酸誘導体(1)とアミン(2)とを脱水縮合させることにより、アミド (3)製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存 在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中0℃~180℃ の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下 、無溶媒又は非プロトン性溶媒中0℃~180℃の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、A101が水素原子の場合には三塩化リンが、A101がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N,N'ージシクロヘキシルカルボジイミド、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,Nージエチルアニリン等の有機塩基が挙

げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、0ージクロロベンゼン、N,Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、0ージクロロベンゼンが好ましい。

また、例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)」、(米国)、1998年、第41巻、第16号、p. 2939-2945に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いで E^{101} を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

Gがヒドロキシ基である場合の好適な反応条件として、例えば、「アーキブ・デア・ファルマツィー(Archiv der Pharmazie)」、(ドイツ)、1998年、第331巻、第1号、p. 3-6. に記載された反応条件を用いることができる。カルボン酸誘導体(1)及びアミン(2)の種類は特に限定されず、文献公知の製造方法を適宜参照しつつ新規に合成するか、あるいは市販の試薬を入手して上記反応に用いることができる。

[0113]

(第2工程)

アミド(3)が保護基を有する場合及び/又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体;カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、この工程で脱保護反応及び/又は官能基修飾反応を行うことにより最終目的物である化合物(4)を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、セオドラ・W・グリーン(Theodora W. Green),ピーター・G・・M・・ブッツ(Peter G・M・Wuts)編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ(Protective Groups in Organic Syntheses)」,(米国),第3版,ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク(John Wiley & Sons,Inc.),1999

年4月;「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス(Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」, (米国), 全4巻, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク(John Wiley & Sons, Inc.), 1999年6月, 等に記載の方法を;官能基修飾反応としては、例えばリチャード・F.・ヘック(Richard F. Heck)著「パラジウム・リエージェンツ・イン・オーガニック・シンセシス(Palladium Reagents in Organic Syntheses)」, (米国), アカデミック・プレス(Academic Press), 1985年;辻二郎(J. Tsuji)著「パラジウム・リエージェンツ・アンド・カタリスツ:イノベーションズ・イン・オーガニック・シンセシス(Palladium Reagents and Catalysts:Innovations in Organic Synthesis)」, (米国), ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク(John Wiley & Sons, Inc.), 1999年, 等に記載の方法を用いることができる。

上記方法は、Xが他の連結基(例えば、-SO2NH-、-NHCO-、-NHSO2-、-CONHCH2-、-CONHCH2CH2-、-CONHCH2CONH-、-CONHCH2CONH-、-CONHNHCH2-、-COO-、-CONHNH-、-CONHNH-、-CONHNH-、-CONHNH-、-CONHNH-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-COO-、-CONHNH-、-COO-、-COO-、-CONHNH-、-COO-

[0114]

一般式 (I) において、Xが式: $-CONHCH_2-$ (該基上の水素原子は置換されていてもよい)である場合、アミン(2)のかわりに式: H_2N-CH_2-E 101 (式中、E 101 は上記定義と同義である)で表されるアミンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0115]

一般式(I)において、Xが式: $-CONHCH_2CH_2-$ (該基上の水素原子は置換されていてもよい)である場合、アミン(2)のかわりに式: H_2N-CH_2 CH_2-E^{101} (式中、 $-E^{101}$ は上記定義と同義である)で表されるアミンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0116]

一般式(I)において、Xが式:-SO2NH-である場合、カルボン酸誘導体

(1) のかわりに式: $A^{101}-O-$ (環Z) $-SO_2C1$ (式中、 A^{101} 及び環Zは上記定義と同義である)で表されるスルホン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0117]

一般式(I)において、Xが式:-NHCO-である場合、式: $A^{101}-O$ -(環Z) $-NH_2$ (式中、 A^{101} 及び環Zは上記定義と同義である)で表されるアミンと、式: $E^{101}-COOH$ (式中、 $-E^{101}$ は上記定義と同義である)で表されるカルボン酸若しくは式: $E^{101}-COCl$ (式中、 $-E^{101}$ は上記定義と同義である)で表されるカルボン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0118]

一般式(I)において、Xが式: $-NHSO_2-$ (該連結基は置換基を有していてもよい)である場合、式:HO-(環Z) $-NH_2$ (式中、環Zは上記定義と同義である)で表されるアミンと式: $E^{101}-SO_2C$ 1(式中、 E^{101} は上記定義と同義である)で表されるスルホン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0119]

一般式(I)において、Xが式:-CONHNHCO-である場合、式:HO-(環Z) $-CONHNH<math>_2$ (式中、環Zは上記定義と同義である)で表されるヒドラジドと式: $E^{101}-COCI$ (式中、 $-E^{101}$ は上記定義と同義である)で表されるカルボン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0120]

一般式(I)において、Xが式:-COO-である場合、 $アミン(2)のかわりに式:<math>HO-E^{101}$ (式中、 E^{101} は上記定義と同義である)で表されるフェノール誘導体を用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0121]

一般式(I)において、Xが式:-CONHNH-である場合、 $アミン(2)のかわりに式:<math>H_2N-NH-E_101$ (式中、 E_101 は上記定義と同義である)で表さ

れるヒドラジンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる 。

[0122]

ここで、式: $H_2N-CH_2CONH-E^{101}$ で表されるアミンは、例えば、アミン (2) EN-R とEN-R (集体例:EN-R (また) とEN-R (また) を上記方法 EN-R に記載された方法で縮合した後、脱保護反応を行うことにより製造することができる。

[0123]

一般式(I)において、Xが下記式:

【化20】

(該連結基は置換基を有していてもよい) である場合、下記式:

【化21】

(式中、環 Z は上記定義と同義である)

で表されるアミン式と、式: $E^{101}-COOH$ (式中、 E^{101} は上記定義と同義である)で表されるカルボン酸若しくは式: $E^{101}-COCI$ (式中、 E^{101} は上記定義と同義である)で表されるカルボン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

ここで、下記式:

【化22】

で表されるアミンは、例えば、反応工程式 1 - 2 に示す方法によって製造することができる。

反応工程式1-2

【化23】

(式中、環 Z は上記定義と同義である)

アセトフェノン (19) をプロモ化することにより、プロモアセトフェノン (20) を製造することができる。

この反応は、プロモ化剤の存在下、溶媒中、0℃ないし100℃の反応温度で行われる。

ブロモ化剤としては、例えば、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミドを 好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を用いることができる。

次いでプロモアセトフェノン (20) とチオウレアを反応することによりアミン (21) を製造することができる。

この反応は、溶媒中、0℃ないし120℃の反応温度で行われる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例え ばエタノール等のアルコール系溶媒を用いることができる。

[0124]

<方法2>

一般式(I)において、Xが $-CH_2NH-$ で表される化合物は、例えば、反応

工程式2に示す方法によって製造することができる。 反応工程式2

【化24】

(式中、A、環Z及びEは、一般式(I) における定義と同意義である)

[0125]

まず、アルデヒド (5) とアミン (6) とを脱水縮合させることにより、式 (7) のイミン誘導体を製造することができる。この反応は、脱水剤の存在下又は非存在下において、溶媒中で 0 ℃~ 1 0 0 ℃の反応温度で行われる。脱水剤としては無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4 ージオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。

上記方法は、Xが他の連結基(例えば、一CONHN=CH-、一CH=NNH CO-、一CHNNH-;該連結基上の水素原子は置換されていてもよい)である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。

[0126]

一般式(I)において、Xが式:-CONHN=CH-である場合、式:HO-(環Z)-CONHNH2(式中、環Zは上記定義と同義である)で表されるヒドラジドと式:E-CHO(式中、Eは上記定義と同義である)で表されるアルデヒドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0127]

一般式(I)において、Xが式:-CH=NNHCO-である場合、式:HO-(環Z)-CHO(式中、環Zは上記定義と同義である)で表されるアルデヒドと式:E-CONHNH2(式中、Eは上記定義と同義である)で表されるヒドラジドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0128]

一般式(I)において、Xが式:-CH=NNH-である場合、式:HO-(環 Z)-CHO(式中、環Zは上記定義と同義である)で表されるアルデヒドと式 :E-NHNH2(式中、Eは上記定義と同義である)で表されるヒドラジンを 用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

次いで、イミン誘導体(7)を還元することにより目的化合物である(8)を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で0℃~100℃の反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は0℃~200℃の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

[0129]

<方法3>

一般式 (I) において、Xが-CH=CH-(該連結基上の水素原子は置換されていてもよい)で表される化合物は、例えば、反応工程式3-1、又は反応工程式3-2に示す方法によって製造することができる。

反応工程式3-1

【化25】

(式中、環Z及びEは、一般式(I)における定義と同意義であり、 W^{301} は、O, O' -ジー炭化水素-ホスホノ基又はトリアリールホスホニウム基を表す)アルデヒド(9-1)とリン化合物(10-1)とを脱水縮合させることにより、目的化合物である(11)を製造することができる。この反応は、塩基存在下

、溶媒中で0℃~溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, Nージエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

[0130]

反応工程式3-2

【化26】

(式中、環Z及びEは、一般式(I)における定義と同意義であり、W³⁰²は、 ハロゲン原子(好ましくは沃素原子、臭素原子)、(トリフルオロメタンスルホ ニル)オキシ基などを表す)

ハロゲン化物(9-2)とスチレン誘導体(10-2)とを遷移金属錯体触媒の存在下、カップリング反応させることにより、目的化合物である(11)を製造することができる。この反応は、遷移金属錯体触媒の存在下、配位子及び/又は塩基の存在又は非存在下、溶媒中で0℃~溶媒沸点の反応温度で行われる。遷移金属錯体触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等のパラジウム系触媒が挙げられる。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン等のホスフィン系配位子が挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, Nージエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、N, Nージメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン等が好ましい。

[0131]

<方法4>

一般式(I)において、Xが-COCH=CH-及び $-COCH_2CH_2-$ (該連

結基上の水素原子は置換されていてもよい)で表される化合物は、例えば、反応 工程式4に示す方法によって製造することができる。

反応工程式4

[1] 27]

(式中、環Z及びEは、一般式 (I) における定義と同意義である)

まず、ケトン(12)とアルデヒド(13)とを脱水縮合させることにより、目的化合物であるエノン(14)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中で0℃~溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,Nージエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

[0132]

次いで、エノン(14)を還元することにより目的化合物である(15)を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で0 \mathbb{C} ~100 \mathbb{C} の反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は0 \mathbb{C} ~200 \mathbb{C} の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

[0133]

<方法5>

一般式(I)において、Xが-NHCONH-(該連結基上の水素原子は置換さ

れていてもよい)で表される化合物は、例えば、反応工程式 5 に示す方法によって製造することができる。

反応工程式5

【化28】

(式中、環Z及びEは、一般式 (I) における定義と同意義である)

まず、アミン(16)とイソシアネート(17)とを反応させることにより、目的化合物であるウレア(18)を製造することができる。この反応は、塩基の存在又は非存在下、溶媒中で0℃~溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, Nージエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

[0134]

<方法6>

一般式(I)において、Xが式: $-CONHNHCH_2-$ (該連結基は置換基を有していてもよい)で表される化合物は、例えば、反応工程式 6 に示す方法によって製造することができる。

反応工程式6

【化29】

(式中、環Z及びEは上記定義と同義であり、Vはハロゲン原子等の脱離基を表す)

ヒドラジド (22) とベンジル誘導体 (23) を反応させることにより、目的と

するヒドラジド(24)を製造することができる。

この反応は、塩基の存在又は非存在下、溶媒中、0℃ないし180℃の反応温度 で行われる。

塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を好適に用い ることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒;テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒;トルエン等の炭化水素系溶媒を用いることができる。

[0135]

<方法7>

一般式 (I) において、Xが式:

【化30】

で表される化合物は、例えば、反応工程式7に示す方法によって製造することができる。

反応工程式7

【化31】

(式中、環乙及びEは上記定義と同義である)

触媒としては、例えば、ピペリジン/酢酸の混合物を好適に用いることができる

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、トルエン等の炭化水素系溶媒を用いることができる。

ここで、下記式:

【化32】

(式中、Eは上記定義と同義である)

で表される3-ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体は、例えば、反応 工程式7-1に示す方法によって製造することができる。

反応工程式7-1

【化33】

(式中、E及びVは上記定義と同義である)

チアゾリジン-2, 4-ジオン(30)とベンジル誘導体(23)を反応させることにより、目的とする3-ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体(28)を製造することができる。

この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃ないし180℃の反応温度で行われる

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基;ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、水;エタノール等のアルコール系溶媒;ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒;テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒;N,Nージメチルホルムアミド等の

アミド系溶媒を用いることができる。

[0136]

以上のような方法で製造された一般式(I)で表される化合物は、当業者に周知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、懸濁洗浄、再結晶などにより、単離、精製することができる。また、本発明化合物の薬理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物も、それぞれ当業者に周知の方法で製造することができる。

[0137]

本明細書の実施例には、一般式 (I) に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式 (I) に包含される化合物をいずれも製造可能である。

[0138]

一般式(I)で示される化合物は紫外線照射に起因するメラノサイトの形質変化及び増殖を抑制する作用を有しており、メラノサイトの形質変化及び増殖に起因する皮膚への色素沈着、及び/又は皮膚癌発生の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用である。より具体的には、本発明の医薬は、日焼け時の色素沈着、アトピー性皮膚炎等の皮膚の炎症に伴なうメラノサイトの形質変化及び増殖による色素沈着、増殖性刺激に起因するメラノサイトの形質変化及び増殖による色素沈着、メラノサイト増殖性の疾患における色素沈着の予防及び/又は治療などに有用である。また、本発明の医薬は、紫外線照射に起因する皮膚癌発生の予防に有用である。

また、本発明の化合物は美白効果を有する有効成分として化粧料に配合することもできる。

さらに、本発明の化合物は細胞増殖性サイトカイン分泌抑制活性を示すことから、ケロイド、乾癬等の細胞細胞増殖性の皮膚疾患の予防及び/又は治療にも有用である。

[0139]

本発明の医薬の有効成分としては、一般式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

[0140]

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤、クリーム剤、軟膏剤、パップ剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。特に、本発明の医薬はクリーム剤、軟膏剤、パップ剤などの外用剤として非経口的に局所に適用することが好ましい場合がある。

[0141]

医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリ

ン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

[0142]

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

[0143]

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤;クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH 調整剤及び緩衝剤;ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

[0144]

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布;軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

[0145]

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として通常 0.01~5,000mgである。この投与量を患者の年令、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に 2~3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として 0.001~100mg程度である。

[0146]

一般式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を化粧料に配合することにより、美白作用を有する化粧品を提供することができる。本明細書において用いられる「美白」の用語は「美肌」の概念も包含しており、例えば、色素沈着を抑制し、肌のくすみ、日やけなどによる皮膚の黒化、シミ、ソバカスの防止および改善などを含めて、最も広義に解釈しなければならず、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。本発明の化粧料の形態は特に限定されないが、例えば、乳液、クリーム、化粧水、美容液、パック

、洗浄料、メーキャップ化粧料、分散液、軟膏などの形態であってもよい。

[0147]

本発明の化粧料には、必要に応じて本発明の効果を損なわない範囲で、通常、化粧料、医薬部外品および外用医薬品等の製剤に使用される成分、すなわち、水(精製水、常水、温泉水、深層水等)、アルコール類、油剤、界面活性剤、粉体、増粘剤、紫外線防止剤、抗菌剤、着香料、pH調整剤、清涼剤、植物・動物・微生物由来抽出物、血行促進剤、収斂剤、抗脂漏剤、美白剤、抗炎症剤、抗シワ剤、活性酸素消去剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、保湿剤またはキレート剤等の1種又は2種以上を加えることができる。化粧料における一般式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の配合量は、化粧料の形態や美白成分である上記の物質の種類などに応じて当業者が適宜選択可能であるが、例えば、0.0001重量%~10重量%程度である。

[0148]

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の 実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号は上記の表において示し た化合物の番号と対応させてある。また、本実施例中には、市販の試薬を購入し そのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の 販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

[0149]

例1:化合物番号1の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5ープロモサリチル酸(217mg, 1mmol)、3, 5ービス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(243mg, 1mmol)、4ージメチルアミノピリジン(12mg, 0.1mmol)、テトラヒドロフラン(10ml)の混合物に1ー(3ージメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド塩酸塩(以下、WSC・HClと略す;192mg, 1mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減

圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー $(n-\Delta+b)$: 酢酸 エチル=4:1) で精製して標題化合物の白色固体 (244.8 mg,55.4%) を得た。

 $\begin{array}{l} 1 H - NMR \; (DMSO - d_6) \; : \; \delta \quad 4. \; 6 \; 9 \; (2 \; H, \; d, \; J = 5. \; 7 \; Hz) \; , \\ 6. \; 9 \; 3 \; (1 \; H, \; d, \; J = 8. \; 7 \; Hz) \; , \; 7. \; 5 \; 6 \; (1 \; H, \; dd, \; J = 8. \; 7, \\ 2. \; 4 \; Hz) \; , \; 8. \; 0 \; 2 \; (1 \; H, \; d, \; J = 2. \; 4 \; Hz) \; , \; 8. \; 0 \; 6 \; (3 \; H, \; s) \\ , \; 9. \; 4 \; 1 \; (1 \; H, \; t, \; J = 5. \; 7 \; Hz) \; , \; 1 \; 2. \; 1 \; 3 \; (1 \; H, \; s) \; . \end{array}$

[0150]

例2:化合物番号2の化合物の製造

(1) 2-アセトキシーN-(2-フェネチル) ベンズアミド

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC1₃) : δ 2. 09 (3 H, s), 2. 92 (2 H, t, J=6.8 Hz), 3. 71 (2 H, q, J=6.8 Hz), 6. 32 (1 H, brs), 7. 07 (1 H, dd, J=8.4, 1.2 Hz), 7. 23-7. 35 (6 H, m), 7. 44 (1 H, ddd, J=8.0, 7.6, 1.6 Hz), 7. 73 (1 H, dd, J=7.6, 1.6 Hz).

[0 1 5 1]

以下の実施例において例2(1)の製造法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

[0152]

(2) 2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル)ベンズアミド

2-rセトキシ-N-(2-7ェネチル) ベンズアミド (155.5mg) にメタノール (5mL)、2規定水酸化ナトリウム (0.1mL)を加え、室温で 30分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (ジクロロメタン/ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (106.9mg, 80.7%)を得た。

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (DMSO-d_6) \; : \; \delta \quad \; 2. \; \; 86 \; (2\,H, \; t, \; J=7. \; 6\,H\,z) \; , \\ 3. \; \; 52 \; (1\,H, \; q, \; J=7. \; 6\,H\,z) \; , \; 6. \; 8\,4-6. \; 8\,8 \; (2\,H, \; m) \; , \; 7 \\ . \; \; 1\,8-7. \; \; 31 \; (5\,H, \; m) \; , \; 7. \; \; 3\,7 \; (1\,H, \; d\,d\,d, \; J=8. \; 4, \; 7. \; \; 2 \\ , \; 1. \; \; 6\,H\,z) \; , \; \; 7. \; \; 80 \; (1\,H, \; d\,d, \; J=8. \; 4, \; 1. \; 6\,H\,z) \; , \; 8. \; 8\,4 \\ \; \; \; (1\,H, \; s) \; , \; 1\,2. \; 5\,1 \; (1\,H, \; s) \; . \\ \end{array}$

[0153]

以下の実施例において例2 (2) の方法が引用されている場合、塩基としては、 水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒として は、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは 混合して用いた。

[0154]

(3) 5-プロモー2-ヒドロキシーN-(2-フェネチル) ベンズアミド (化 合物番号2)

2-ヒドロキシ-N-(2-7ェネチル)ベンズアミド(79.6 mg, 0.3 3 mm o 1)に四塩化炭素(5 mL)、鉄粉(0.03 g)、臭素(25 μ l,0.48 mm o 1)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を亜硫酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して標題化合物の白色粉末(62 mg, 58.7%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 85 (2H, t, J=7.6Hz), 3. 52 (1H, q, J=7.6Hz), 6. 87 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 18-7. 31 (5H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8.8, 2

. 4 Hz), 8. 01 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 90 (1 H, s), 12. 51 (1 H, s).

[0155]

例3:化合物番号3の化合物の製造

5-プロモサリチル酸(109 mg, 0.5 mmo 1)、2-アミノー5-(モルホリノ)カルボニルインダン(141 mg, 0.5 mmo 1)、トリエチルアミン(70μ L, 0.5 mmo 1)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、WSC・HC1(96 mg, 0.5 mmo 1)を添加し、40 $\mathbb C$ で 1.5 時間加熱攪拌した。冷却後、酢酸エチルで希釈し、2 規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=19:1)で精製し、標題化合物の白色結晶(26 mg, 11.9%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 2. 66 (1H, dd, J=16. 2, 7. 2 Hz), 2. 82 (1H, dd, J=16. 2, 7. 2Hz), 3. 16-3. 25 (2H, m), 3. 43-3. 86 (8H, m), 4. 79-4. 92 (1 H, m), 6. 88 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 14-7. 15 (3H, m), 7. 46 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 74 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 84 (1H, d, J=2. 4Hz).

[2-アミノー5-(モルホリノ) カルボニルインダン: [ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bullet in) <math>], 2000年, 第48巻, p. 131参照]

[0156]

例4:化合物番号4の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Apin Chemicals社

カタログコード番号:N 0100D

[0157]

例5:化合物番号5の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Specs社

カタログコード番号: A I - 2 3 3 / 3 1 5 8 1 0 2 4

[0158]

例6:化合物番号6の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Maybridge社

カタログコード番号: RJC 00106

[0159]

例7:化合物番号7の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Maybridge社

カタログコード番号: BTB 13230

[0160]

例8:化合物番号8の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Maybridge社

カタログコード番号: BTB 114482

[0161]

例9:化合物番号9の化合物の製造

5-クロロサリチルアルデヒド(313mg, 2mmo1)、4-クロロベンジルトリフェニルフォスフォニウムクロリド(847mg, 2mmo1)をN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.382g,

 $10\,\mathrm{mmol}$)を水($10\,\mathrm{mL}$)に溶かして加え、5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を 2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー($n-\Lambda$ キサン:酢酸エチル=3:1)で精製して標題化合物の灰白色固体($44.6\,\mathrm{mg}$, 8.4%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 5. 04 (1H, s), 6. 74 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 05 (1H, d, J=16.5Hz), 7. 10 (1H)

, dd, J=8. 4, 2. 4 Hz), 7. 26 (1 H, d, J=16. 5 Hz), 7. 33 (2 H, d, J=8. 4 Hz), 7. 45 (2 H, d, J=8. 4 Hz), 7. 49 (1 H, d, J=2. 4 Hz).

[0162]

例10:化合物番号10の化合物の製造

(1) 5-プロモーN-(3, 5-ジクロロフェニル) <math>-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-プロモー2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(857mg, 3mmol)をジクロルメタン(6mL)に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3, 5-ジクロロアニリン(510mg, 3.15mmol)、ピリジン(261mg,

3. 3 mm o 1) のジクロルメタン (2 m L) を滴下、次いで室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をジクロルメタンで希釈し 2 規定塩酸,水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を n ーヘキサンー酢酸エチル晶析して、標題化合物の白色結晶 (900 mg,73.0%)を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.03 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=9.0Hz), 7.01 (2H, d, J=1.8Hz), 7.07-7.08 (1H, m), 7.24 (1H, brs), 7.63 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.99 (1H, d, J=2.4Hz).

[0 1 6 3]

(2) 5-プロモーN-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド(化合物番号10)

5-プロモーNー(3, 5-ジクロロフェニル)ー2-メトキシベンゼンスルホンアミドの白色結晶(206 m g, 0.5 m m o 1)、沃化リチウム(134 m g, 1 m m o 1)、2, 4, 6- コリジン(5 m L)の混合物をアルゴン雰囲気下に30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、2 規定塩酸にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn- ヘキサンー酢酸エチルで晶析して標題化合物の白色結晶(90 m g, 45.3

%)を得た。

mp 158-159°C.

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6. 92 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 11 (2H, d, J=2.1Hz), 7. 21-7. 22 (1H, m), 7. 62 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 80 (1H, d, J=2.4Hz), 10.70 (1H, br), 11.37 (1H, br).

[0164]

例11:化合物番号11の化合物の製造

2ーアミノフェノール(120mg, 1.1mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3,5ービス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(300mg, 1.1mmol)のジクロルメタン(3mL)溶液、ビリジン(0.5mL)を滴下し、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール(5mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム(0.1mL, 0.2mmol)を滴下し、次いで室温で30分攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーへキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物の淡桃色結晶(288mg,73.6%)を得た。

mp 183℃ (dec.).

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 83 (1H, td, J=8. 0, 1. 2Hz), 6. 93 (1H, dd, J=8. 0, 1. 2Hz), 7. 08 (1H, td, J=8. 0, 1. 6Hz), 7. 50 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 35 (2H, s), 9. 61 (1H, s), 10. 15 (1H, s).

[0165]

例12:化合物番号12の化合物の製造

2-rミノー4-クロロフェノール $(316\,\mathrm{mg},\ 2.\ 2\,\mathrm{mmol})$ 、トリエチルアミン $(243\,\mathrm{mg},\ 2.\ 4\,\mathrm{mmol})$ をジクロルメタン $(8\,\mathrm{mL})$ に溶解し

、氷冷、アルゴン雰囲気下に3,5-ジクロロベンゾイルクロリド(419mg,2mmol)のジクロルメタン(2mL)溶液を滴下し、次いで室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、淡褐色固体を得た。これをn-ヘキサン-酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶(205mg,32.4%)を得た。

mp 251-252°C.

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6. 93 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 11 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 67 (2H, d, J=2. 7Hz), 7. 86-7. 87 (1H, m), 7. 97 (1H, d, J=1. 8Hz), 9. 85 (1H, s), 10. 03 (1H, s).

[0166]

例13:化合物番号13の化合物の製造

2-rミノー4-クロロフェノール(287mg, 2mmo1)、3, 5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(540mg, 2.2mmo1)をジクロルメタン(4mL)に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下にピリジン(1mL)を滴下し、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= $3:1 \rightarrow 1:1$)で精製し、赤褐色固体を得た。これをn-ヘキサンー酢酸エチル晶析して標題化合物の微褐色結晶(445mg, 63.1%)を得た。

mp 190-191°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 68 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 08 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 17 (1H, d, J=2.4Hz), 7. 70 (2H, d, J=1.8Hz), 7. 95-7. 96 (1H, m), 10.00 (1H, s), 10.06 (1H, s).

[0167]

ページ: 175/

例14:化合物番号14の化合物の製造

(1) 4ープロモー2ー[(3,5ージクロロフェニルイミノ)メチル]フェノール

5-プロモサリチルアルデヒド(1.01g, 5mmol), 3, 5-ジクロロアニリン(810mg, 5mmol)、エタノール(25mL)の混合物をアルゴン雰囲気下に1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取して、標題化合物の橙色結晶(1.52g, 88.2%)を得た。mp 161-163%.

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 6. 94 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 16 (2H, d, J=1.8Hz), 7. 30-7. 31 (1H, m), 7. 47-7. 53 (2H, m), 8. 51 (1H, s).

[0168]

(2) N- [(5-プロモー2ーヒドロキシフェニル) メチル] -3, 5-ジクロロアニリン(化合物番号 14)

4-プロモー2-[(3,5-ジクロロフェニルイミノ)メチル]フェノール(1.04g,3mmol)をテトラヒドロフラン(12mL)及びエタノール(6mL)に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に水素化ホウ素ナトリウム(113mg,3mmol)を添加し、次いで室温で12時間攪拌した。反応混合物にアセトン(10mL)を添加し、減圧下に濃縮して得られた残渣に水を加えてジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(<math>n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、淡黄色粘稠性物質を得た。これをn-ヘキサンで結晶化して標題化合物の白色結晶(971mg,93.3%)を得た。

mp 125-126℃.

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 4. 31 (2H, s), 6. 64 (2H, d), J=1. 8Hz), 6. 74-6. 77 (1H, m), 6. 84-6. 85 (1H, m), 7. 30-7. 34 (2H, m).

[0169]

例15:化合物番号15の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Sigma-Aldrich社

カタログコード番号:S3203-5

[0170]

例16:化合物番号16の化合物の製造

5-クロロサリチル酸(173 mg, 1mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル) <math>-N-メチルアニリン(243mg, 1mmol)、三塩化リン($44\mul, 0.5mmol)$ 、モノクロロベンゼン(5mL)の混合物をアルゴン雰囲気下に3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、n-ヘキサン(50mL)を添加し、析出した粗結晶を濾取して酢酸エチル(50mL)に溶解した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物の白色結晶(75mg, 18.9%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 3. 57 (3H, s), 6. 59 (1H, d, J=2.4Hz), 6. 94 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 21 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 58 (2H, s), 7. 80 (1H, s), 10.00 (1H, brs).

[0171]

以下の実施例において例16の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

[0172]

例17:化合物番号17の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び7ートリフルオロメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:42.0%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2.08 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6Hz), 3.95 (2H, t, J=6.6Hz), 6.91-6.9 4 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.32-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 10.06 (1H, s).

例18:化合物番号18の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:51.2%

mp 246-248°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 26 (1H, d, J=9.3Hz), 7. 31-7. 37 (2H, m), 7. 44-7. 50 (1H, m), 7. 65 -7. 68 (1H, m), 7. 85-7. 90 (4H, m), 10. 23 (1H, s), 10. 74 (1H, s).

[0174]

例19:化合物番号19の化合物の製造

原料として、3ーヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.3%

mp 254-255°C.

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (\text{DMSO-d6}) \; : \; \delta \quad \; 7. \; \; 3\; 4-7. \; \; 3\; 9 \; (3\; H, \; m) \; , \; \; 7. \; \; 4 \\ 9-7. \; 5\; 4 \; (1\; H, \; m) \; , \; \; 7. \; \; 7\; 6-7. \; \; 7\; 9 \; (1\; H, \; m) \; , \; \; 7. \; \; 8\; 9 \; (2\; H, \; d, \; J=1. \; 8\; H\; z) \; , \; \; 7. \; \; 9\; 2 \; (1\; H, \; m) \; , \; \; 8. \; \; 3\; 9 \; (1\; H, \; s) \; , \; \; 1\; 0 \\ . \; \; 7\; 5 \; (1\; H, \; s) \; , \; \; 1\; 1. \; \; 0\; 1 \; (1\; H, \; s) \; . \end{array}$

[0175]

例20:化合物番号20の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Sigma-Aldrich社 カタログコード番号:S01361-8

[0176]

例21:化合物番号21の化合物の製造

原料として、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:65.5%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 51 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 60 (1H, td, J=7.8, 0.9Hz), 7. 70 (1H, td, J=7.8, 0.9Hz), 7. 89 (1H, s), 7. 93 (1H, d, J=8.4Hz), 8. 09 (1H, d, J=9.0Hz), 8. 33 (1H, d, J=8.7Hz), 8. 51 (2H, s), 10. 92 (1H, s), 13. 36 (1H, s).

[0177]

例22:化合物番号22の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Sigma-Aldrich社

カタログコード番号: S58026-0

[0178]

例23:化合物番号23の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Sigma-Aldrich社

カタログコード番号:S63263-5

[0179]

例24:化合物番号24の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸(Í 74mg, 1mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(2 75mg, 1.2mmol), ピリジン(3 16mg, 4mmol)をテトラヒドロフラン(2 0mL)及びジクロルメタン(10mL)に溶解し、オキシ塩化リン(0.112 ml, 1.2mmol)を添加し、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100

mL)及び0.2規定塩酸(1.00 mL)にあけ,3.0分間攪拌したあとにセライトろ過紙、濾液の水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し,無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= $2:1\rightarrow 1:1$)で精製し、淡黄色固体を得た。これをエタノールで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶(1.8.3 mg,4.7.6%)を得た。

融点:>270℃

 l_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 83 (1H, s), 8. 15 (1H, d, J=3. 3Hz), 8. 36 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 40 (2H, s), 12. 43 (1H, s).

[0180]

以下の実施例において例24の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

[0181]

例25:化合物番号25の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 42.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 52 (1H, dd, J=8. 4, 2. 1Hz), 7. 81 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 16 (1H, s), 8. 39 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 96 (1H, d, J=2. 1Hz), 12. 76 (1H, s), 13. 23 (1H, s).

[0182]

例26:化合物番号26の化合物の製造

原料として、5-クロロー2-ヒドロキシニコチン酸、及び3,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化

合物を得た。

収率:59.1%

 l_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 29 (18H, s), 7. 18 (1H, t, J=1.8Hz), 7. 52 (2H, d, J=1.8Hz), 8. 07 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 35 (1H, d, J=3.3Hz), 11. 92 (1H, s), 13. 10 (1H, s).

[0183]

例27:化合物番号27の化合物の製造

原料として、3ーヒドロキシピリジン-2-カルボン酸、及び3,5ービス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様にして、標題化合物を得た。

収率:45.0%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 7. 40 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8H z), 7. 46 (1H, dd, J=8. 4, 4. 2Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 16 (1H, dd, J=4. 2, 1. 2Hz), 8. 25 (2H, s), 10. 24 (1H, s), 11. 42 (1H, s).

[0184]

例28:化合物番号28の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(255mg, 1.0mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、6-クロローオキシインドール(184mg, 1.1mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液、トリエチルアミン(0.3mL)を加え、室温で4時間機拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して標題化合物の桃色固体(172.2mg, 40.7%)を得た。1H-NMR(DMSO-d $_6$): δ 3.97(2H, s), 7.29(1H, d d, J=8.1, 2.1Hz), 7.41(1H, d, J=8.1Hz), 7.88(1H, s), 8.04(1H, d, J=2.1Hz), 8.38(2H, s), 10.93(1H, s).

[0185]

例29:化合物番号29の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス (トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2. 7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 40-7. 45 (2H, m), 7. 6 9 (1H, td, J=8. 4, 1. 5Hz), 7. 90-7. 93 (2H, m), 8. 41 (2H, s), 11. 64 (1H, s), 13. 02 (1H, s).

[0186]

例30:化合物番号30の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Sigma-Aldrich社

カタログコード番号:S83846-2

[0187]

例31:化合物番号31の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Maybridge社

カタログコード番号: RDR 01818

[0188]

例32:化合物番号32の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-ナフチルアミンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:65.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 09 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 51-7. 61 (4H, m), 7. 85 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 96 (1H, d, J=7.5Hz), 7. 99-8. 05 (2H, m), 8. 13 (1H, d, J=2.7Hz), 10. 88 (1H, s), 12. 31 (1H, s).

[0189]

例33:化合物番号33の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メトキシー2-ナフチルアミンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:84.3%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3. 99 (3H, s), 7. 05 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 30 (1H, d, J=1.5Hz), 7. 39-7 . 45 (1H, m), 7. 48-7. 54 (2H, m), 7. 83 (1H, d, J=7.8Hz), 8. 00 (1H, s), 8. 02 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 09 (1H, d, J=7.8Hz), 10. 54 (1H, s), 11 . 88 (1H, s).

[0190]

例34:化合物番号34の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸

 $5-\rho$ ロロサリチル酸(13.35g, 77mmol)、無水酢酸(20mL)の混合物に濃硫酸(0.08mL)をゆっくり滴下した。反応混合物が固化した後、氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を $n-\Lambda$ キサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶(15.44g, 93.0%)を得た。1H-NMR(DMSO-d6): δ 2.25(3H, s), 7.27(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=8.7Hz), 7.72(1H, dd, J=8.7Hz), 7.89(1H, d, J=2.7Hz), 13.47(1H, s).

[0191]

(2) 2-アセトキシー5-クロローN-(1-メトキシナフタレンー3-イル) ベンズアミド(化合物番号34)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び4-メトキシ-2-ナフチルアミンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:39.9% 赤色固体

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2.23 (3H, s), 3.96 (3H,

s), 7. 23 (1H, d, J=1. 2Hz), 7. 34 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 40 (1H, dt, J=8. 1, 1. 2Hz), 7. 50 (1H, dt, J=8. 1, 1. 5Hz), 7. 67 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 81 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 82 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 02 (1H, s), 8. 08 (1H, d, J=8. 7Hz), 10. 58 (1H, s).

[0192]

例35:化合物番号35の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノー4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:49.6%

 $\begin{array}{l} 1_{\rm H-NMR} \; ({\rm DMSO-d6}) \; : \; \delta \quad 1. \; \; 3\; 2 \; (3\; {\rm H, \; t, \; J=7. \; 2\; H\; z) \; , \\ 1. \; \; 7\; 4 \; (4\; {\rm H, \; b\; r}) \; , \; \; 2. \; \; 6\; 3 \; (2\; {\rm H, \; b\; r}) \; , \; \; 2. \; \; 7\; 5 \; (2\; {\rm H, \; b\; r}) \; , \\ 4. \; \; 3\; 0 \; (2\; {\rm H, \; q, \; J=7. \; 2\; H\; z}) \; , \; \; 7. \; \; 0\; 5 \; (1\; {\rm H, \; d, \; J=9. \; 0\; H\; z} \\) \; , \; \; 7. \; \; 5\; 0 \; (1\; {\rm H, \; dd, \; J=8. \; 7, \; 3. \; 0\; H\; z}) \; , \; \; 7. \; \; 9\; 2 \; (1\; {\rm H, \; d, \; J=3. \; 0\; H\; z}) \; , \\ \; J=3. \; \; 0\; H\; z) \; , \; \; 1\; 2. \; \; 2\; 3 \; (1\; {\rm H, \; s}) \; , \; 1\; 3. \; 0\; 7 \; (1\; {\rm H, \; s}) \; . \end{array}$

[0193]

例36:化合物番号36の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-アミノー5-フェニルピラゾール を用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:9.2%

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (\text{DMSO-d6}) \; : \delta \quad 6. \; 9 \, 8 \; (1 \, \text{H, d, J=8.8 Hz}) \; , \\ 7. \; 0 \, 1 \; (1 \, \text{H, s}) \; , 7. \; 3 \, 5 \; (1 \, \text{H, t, J=7.6 Hz}) \; , \; 7. \; 4 \, 6 \; (2 \, \text{H, t, J=7.6 Hz}) \; , \; 7. \; 5 \, 8 \; (1 \, \text{H, dd, J=8.8, 2.8 Hz}) \\ , \; 7. \; 7 \, 4 - 7. \; 7 \, 6 \; (2 \, \text{H, m}) \; , \; 8. \; 1 \, 9 \; (1 \, \text{H, s}) \; , \; 1 \, 0. \; 8 \, 6 \; (1 \, \text{H, s}) \; , \; 1 \, 2. \; 0 \, 9 \; (1 \, \text{H, s}) \; , \; 1 \, 3. \; 0 \, 0 \; (1 \, \text{H, brs}) \; . \\ \end{array}$

[0194]

例37:化合物番号37の化合物の製造

(1) 2-アミノー4, 5-ジエチルオキサゾール

プロピオイン (1.03g, 8.87mmol)をエタノール (15mL)に溶かし、シアナミド (0.75g, 17.7mmol)ナトリウムエトキシド (1.21g, 17.7mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製して標題化合物の黄色アモルファス (369.2mg, 29.7%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 04 (3H, t, J=7.5Hz), 1. 06 (3H, t, J=7.5Hz), 2. 20 (2H, q, J=7.5Hz), 2. 43 (2H, q, J=7.5Hz), 6. 15 (2H, s).

[0195]

(2) 2-アセトキシー5-プロモーN-(4,5-ジエチルオキサゾールー2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシー5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノー4,5-ジエチルオキサゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:22.0%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 22 (3H, t, J=7.5Hz), 1. 23 (3H, t, J=7.5Hz), 2. 38 (3H, s), 2. 48 (2H, q, J=7.5Hz), 2. 57 (2H, q, J=7.5Hz), 6. 96 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 58 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8. 32 (1H, s), 11. 40 (1H, br).

[2-rセトキシー5-プロモ安息香酸: 「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (Europian Journal of Medicinal Chemistry)」, 1996年,第31巻,p. <math>861-874を参照し、原料として、5-プロモサリチル酸、及び無水酢酸例を用いて34(1)と同様の操作を行って得た。]

[0196]

(3) 5-プロモーN-(4,5-ジエチルオキサゾールー2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号37) 原料として、2-アセトキシ-5-プロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾー $\nu-$ 2-4 ν)ペンズアミドを用いて例 2 (2) と同様の操作を行い、標題化合 物を得た。

収率:70.2%

1H-NMR (CDC13) δ : 1. 25 (3H, t, J=7.5Hz), 1. 26 (3H, t, J=7.5Hz), 2. 52 (2H, q, J=7.5Hz), 2. 60 (2H, q, J=7.5Hz), 6. 84 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 43 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 8. 17 (1H, d, J=3.0Hz), 11. 35 (1H, br), 12. 83 (1H, br).

例38:化合物番号38の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノー4,5-ジフェニルオキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:32.6%

融点:188-189℃

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 6. 98 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 40-7. 49 (6H, m), 7. 53-7. 56 (2H, m), 7. 59 -7. 63 (3H, m), 8. 01 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 80 (2H, brs).

[2-アミノー4, 5-ジフェニルオキサゾール:「ツォーナル・オルガニッシェスコイ・キミー:ロシアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Zhournal Organicheskoi Khimii: Russian Journal of Organic Chemistry)」, (ロシア), 1980年, 第16巻, p. 2185参照]

[0198]

例39:化合物番号39の化合物の製造

(1) 2-アミノー4, 5-ビス (フラン-2-イル) オキサゾール フロイン (0.50g, 2.60mmol) をエタノール (15ml) に溶かし、シアナミド (218.8mg, 5.20mmol)、ナトリウムエトキシド (530.8mg, 7.80mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合 物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル $=1:1\rightarrow 1:2$)で精製して標題化合物の黒褐色結晶(175.0mg, 31.1%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 59 (1 H, dd, J=3. 3, 2. 1 Hz), 6. 62 (1 H, dd, J=3. 3, 2. 1 Hz), 6. 73 (1 H, dd, J=3. 3, 0. 6 Hz), 6. 80 (1 H, dd, J=3. 3, 0. 9 Hz), 7. 05 (2 H, s), 7. 75-7. 76 (2 H, m).

[0199]

(2) 5-プロモーN- [4, 5-ビス (フラン-2-イル) オキサゾール-2 -イル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号39)

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ーアミノー4,5ービス(フランー2ーイル)オキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:12.9%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 6. 65 (1H, dd, J=3.6, 1.8Hz), 6. 68 (1H, dd, J=3.6, 1.8Hz), 6. 75 (1H, d, J=8, 7Hz), 6. 92 (1H, dd, J=3.6, 0.9Hz), 6. 93 (1H, d, J=3.3Hz), 7. 37 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 80 (1H, dd, J=1.8, 0.9Hz), 7. 84 (1H, dd, J=1.8, 0.9Hz), 7. 92 (1H, d, J=3.0Hz), 14. 88 (2H, br).

[0200]

例40:化合物番号40の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ<math>-N-(5-トリフルオロメチル<math>-1, 3, 4-チアジア ゾール-2-イル) ベンズアミド

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び<math>2-アミノー5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:51.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 23 (3H, s), 7. 32 (1H, dd, J=8. 0, 1. 2Hz), 7. 45 (1H, td, J=7. 6, 1. 2Hz), 7. 69 (1H, td, J=8. 0, 2. 0Hz), 7. 87 (1H, dd, J=8. 0, 2. 0Hz), 13. 75 (1H, brs).

[0201]

(2) 2-ヒドロキシーN- (5-トリフルオロメチルー1, 3, 4-チアジア ゾール-2-イル) ベンズアミド (化合物番号 40)

原料として、2-アセトキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:92.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7.00 (1H, td, J=8.0, 0.8 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, ddd, J=8.4, 7.6, 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 12.16 (1H, br).

[0202]

例41:化合物番号41の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-トリフルオロメチル -1,3,4-チアジアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物 を得た。

収率:80.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 01 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 63 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 97 (1H, d, J=2.4Hz).

[0203]

例42:化合物番号42の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノー2-クロロピリジンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:12.2%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 04 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 49 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7. 54 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 88 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 21 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8. 74 (1H, d, J=2.7Hz), 10. 62 (1H, s), 11. 57 (1H, s).

[0204]

例43:化合物番号43の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノー6-クロロー4-メトキシピリミジンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2. 2%、白色固体

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 86 (3H, s), 6. 85 (1H, s), 7. 01 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 47 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0Hz), 7. 81 (1H, d, J=3. 0Hz), 11. 08 (1H, s), 11. 65 (1H, s).

[0205]

例44:化合物番号44の化合物の製造

原料として、2-アセトキシー5-クロロ安息香酸、及び5-アミノインドール を用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:13.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 20 (3H, s), 6. 41 (1H, t, J=2. 1Hz), 7. 27-7. 36 (4H, m), 7. 63 (1H, d d, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 74 (1H, d, J=2. 7Hz), 7. 93 (1H, s), 10. 21 (1H, s), 11. 04 (1H, s).

[0206]

例45:化合物番号45の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Peakdale社

カタログコード番号:PFC-0448

[0207]

例46:化合物番号46の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノキノリンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.3%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 07 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 51 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7. 61 (1H, dt, J=7.8, 1.2Hz), 7. 70 (1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 7. 98 (2H, d, J=3.0Hz), 8. 01 (1H, s), 8. 82 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 80 (1H, s), 11. 74 (1H, s)

[0208]

例47:化合物番号47の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノー9-エチルカルバゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:64.6%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 3 3 (3 H, t, J=7.0 Hz), 4. 46 (2 H, q, J=7.0 Hz), 7. 0 4 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7. 21 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7. 45-7. 52 (2 H, m), 7. 64-7. 65 (2 H, m), 7. 70 (1 H, d, J=8.4, 1.9 Hz), 8. 11-8. 15 (2 H, m), 8. 49 (1 H, d, J=1.9 Hz), 10. 55 (1 H, s), 12. 22 (1 H, s).

[0209]

例48:化合物番号95の化合物の製造

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率:84.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 36 (3H, s), 7. 19 (1H,

dd, J=8. 0, 1. 2Hz), 7. 39 (1H, td, J=7. 6, 1. 2 Hz), 7. 57 (1H, ddd, J=8. 0, 7. 6, 1. 6Hz), 7. 6 5 (1H, s), 7. 83 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6Hz), 8. 11 (2H, s), 8. 31 (1H, s).

[0210]

例49:化合物番号48の化合物の製造

原料として、2-アセトキシーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号95)を用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:45.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 96-7. 02 (2H, m), 7. 4 5 (1H, ddd, J=8. 0, 7. 2, 1. 6Hz), 7. 81 (1H, s), 7. 87 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6Hz), 8. 46 (2H, s), 10. 80 (1H, s), 11. 26 (1H, s).

[0211]

例50:化合物番号49の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:58.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, ddd, J=9. 0, 4 . 5, 1. 2Hz), 7. 30-7. 37 (1H, m), 7. 66 (1H, ddd, J=9. 0, 3. 3, 1. 2Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 46 (2H, s), 10. 85 (1H, s), 11. 21 (1H, brs).

[0212]

例51:化合物番号50の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:85.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 05 (1H, d, J=8.7Hz),

7. 49 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 87 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 45 (2H, s), 10. 85 (1H, s), 11. 39 (1H, s).

[0213]

例52:化合物番号51の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び3,5ーピス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:88.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 98 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 59 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7. 83 (1H, s), 7. 98 (1H, d, J=2.8Hz), 8. 43 (2H, s), 10. 82 (1H, s), 11. 37 (1H, s).

[0214]

この化合物は、下記製造法によっても得ることができた。

2-PセトキシーNー [3, 5-Eス(トリフルオロメチル)]ベンズアミド(化合物番号95;100mg,0.25mmo1)の四塩化炭素(8mL)溶液に、鉄粉(30mg,0.54mmo1)、臭素(0.02mL,0.39mmo1)を添加し、次いで50℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、NaHSO4水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-Nキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(600mg,54.9%)を得た。

[0215]

例53:化合物番号52の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:62.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 86 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 74 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 84 (1H, s), 8

. 13 (1H, d, J=2. 1Hz), 8.84 (2H, s), 10.82 (1 H, s), 11.41 (1H, s).

[0216]

例54:化合物番号53の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:57.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 18 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 31 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 8. 45 (2H, s), 8. 70 (1H, d, J=3.0Hz), 11. 12 (1H, s).

[0217]

例55:化合物番号54の化合物の製造

(1) 2ーベンジルオキシー5ーホルミル安息香酸ベンジルエステル 5ーホルミルサリチル酸 (4.98g,30mmol)、ベンジルプロミド (15.39g,90mmol)、炭酸カリウム (16.59g,120mmol)、メチルエチルケトン (350mL)の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (nーヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製、イソプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体 (5.98g,57.5%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 5. 27 (2H, s), 5. 37 (2H, s), 7. 15 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 26-7. 46 (10H, m), 7. 99 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 8. 36 (1H, d, J=2.4Hz), 9. 91 (1H, s).

[0218]

(2) 2 ーベンジルオキシー 5 ーシアノ安息香酸ベンジルエステル 2 ーベンジルオキシー 5 ーホルミル安息香酸ベンジルエステル(693 mg, 2 mmo1)、塩酸ヒドロキシルアミン(167mg, 2.4mmo1)、N-メ チルピロリドン(3mL)の混合物を115℃で4時間攪拌した。反応混合物を 冷却後、2規定塩酸(<math>5mL)、水(30mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。 有機層を2規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸 マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をインプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体(<math>527mg, 76.7%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 5. 23 (2H, s), 5. 35 (2H, s), 7. 08 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 33-7, 43 (10H, m), 7. 70 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 13 (1H, d, J=2. 4Hz).

[0219]

(3) 5-シアノサリチル酸

2-ベンジルオキシー5-シアノ安息香酸ベンジルエステル(446 m g , 1. 3 m m o 1) , 5 %パラジウムー炭素(45 m g)にエタノール(10 m L)、テトラヒドロフラン(10 m L)を加え、室温で2 時間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(212 m g , 100.0%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 02 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 82 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8. 12 (1H, d, J=2.1Hz).

(4) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-シアノー2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号<math>54)

原料として、5-シアノサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:16.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 15 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 86 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 8. 22 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 43 (2H, s), 10. 93 (1

H, s), 12.00(1H, brs).

[0220]

例56:化合物番号55の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:54.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 6. 92 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 28 (1H, dd, J=8. 7, 1. 8Hz), 7. 71 (1H, d, J=1. 8Hz), 7. 82 (1H, s), 8. 47 (2H, s), 10. 80 (1H, s), 11. 14 (1H, s).

[0221]

例57:化合物番号56の化合物の製造

(1) 5- [(1, 1-ジメチル) エチル] サリチル酸

5-[(1, 1-ジメチル) エチル] -2-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.

15g, 12. 1mmol) の1, 4-ジオキサン (100mL)、水 (40mL

)溶液に、スルファミン酸(1.76g,18.1mmol)、リン酸一ナトリ

ウム (7.33g, 47mmol) を加えた。この混合物に、氷冷下、亜塩素酸ナトリウム (1.76g, 15.5mmol) の水溶液 (10mL) を滴下し、

1時間攪拌した。次いでこの混合物に、亜硫酸ナトリウム(1.80g,14.

3 mm o l) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸を加えpHを1と

した。1、4-ジオキサンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した

。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を

減圧留去して得られた残渣をnーヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉

末(1.81g,77.4%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 26 (9H, s), 6. 90 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 58 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 55 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 07 (1H, brs).

[0222]

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[(1, 1)]

ージメチル) エチル] -2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号56) 原料として、5-[(1,1-ジメチル) エチル] サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:53.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 30 (9H, s), 6. 96 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 50 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 82 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 83 (1H, s), 8. 46 (2H, s), 10. 80 (1H, s) 11. 12 (1H, s).

[0223]

例58:化合物番号78の化合物の製造

(1) 5-アセチルー2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル 5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (13.59g,70mmol)、ベンジルブロミド (17.96g,105mmol)、炭酸カリウム (19.35g,140mmol)、メチルエチルケトン (350mL)の混合物を 8時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (14.20g,71.4%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2.58 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.26-7.43 (3H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=8.7, 2.4Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4Hz).

[0224]

(2) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸

5-アセチルー2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル(5.69g,20mmo1)をメタノール(20mL)、テトラヒドロフラン(20mL)の混合溶媒に溶解し、2規定水酸化ナトリウム(11mL)を滴下し、8時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。

水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロビルエーテルで洗浄して、標題化合物の白色固体(4.92g,91.0%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 2. 55 (3H, s), 5. 32 (2H, s), 7. 30-7. 43 (4H, m), 7. 49-7. 52 (2H, m), 8. 09 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7Hz), 8. 22 (1H, d, J=2. 4Hz).

[0225]

(3) 5-rセチルー2-ベンジルオキシーNー [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド

原料として、5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:63.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 57 (3H, s), 7. 11 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 05 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 8. 44 (1H, d, J=2.1Hz), 8. 47 (2H, s), 10. 96 (1H, s), 11. 97 (1H, brs).

[0226]

(4) 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号78)

5-アセチルー2-ベンジルオキシーN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド(602mg, 1.25mmo1)、5%パラジウム炭素(60mg)にエタノール(6mL)、テトラヒドロフラン(72mL)を加え、室温で30分間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をn-ヘキサンー酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(230mg, 47.0%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 59 (3 H, s), 5. 35 (2 H, s), 7. 32-7. 36 (3 H, m), 7. 43 (1 H, d, J=8. 7 Hz

), 7. 52-7. 55 (2 H, m), 7. 82 (1 H, s), 8. 16 (1 H, d, J=8. 7, 2. 4 Hz), 8. 25 (1 H, d, J=2. 4 Hz), 8. 31 (2 H, s), 10. 89 (1 H, s).

[0227]

例59:化合物番号57の化合物の製造

5-アセチルーN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号78;50.5mg,0.13mmol)をエタノール(2mL)に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム(23.6mg,0.62mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機屬を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して標題化合物の白色粉末(39.7mg,78.3%)を得た。1H-NMR(DMSO-d6): δ 1.34(3H,d,J=6.3Hz),4.71(1H,q,J=6.3Hz),5.18(1H,brs),6.97(1H,d,J=8.4Hz),7.44(1H,dd,J=8.4,2.1Hz),7.84(1H,d,J=8.4,2.1Hz),7.84(1H,d,J=2.1Hz),8.48(2H,s),10.85(1H,s),11.32(1H,s).

[0228]

例60:化合物番号58の化合物の製造

5-アセチルーN- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 7.8; 1.00.0mg, 0.26mmol)をエタノール(3mL)に溶かし、ピリジン(4.5 μ l, 0.56mmol)、0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.5.8mg, 0.31mmol)を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0キサン:酢酸エチル=01、で精製して標題化合物の白色結晶(0.2.1mg, 0.33%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 19 (3H, s), 3. 91 (3H,

s), 7. 05 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 77 (1H, dd, J=8. 7, 2.4Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 09 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 47 (2H, s), 10. 87 (1H, s), 11. 48 (1H, s).

[0229]

例61:化合物番号59の化合物の製造

原料として、5ーアセチルーNー [3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル] -2ーヒドロキシベンズアミド(化合物番号78)、及び〇ーベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて例60と同様の操作を行い、標題化合物を得た。収率:79.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 24 (3H, s), 5. 20 (2H, s), 7. 04 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 29-7. 47 (5H, m), 7. 76 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 07 (1H, d, J=2. 1Hz), 8. 46 (2H, s), 10. 87 (1H, s), 11. 47 (1H, s).

[0230]

例62:化合物番号60の化合物の製造

(1) 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) -2-ヒドロキシ安息香酸マロノニトリル (132mg, 2mmol)をエタノール (6mL) に溶解し、5-ホルミルサリチル酸 (332mg, 2mmol)を加え、氷浴で冷却した後、ベンジルアミン (0.1mL)を加え、室温で2時間攪拌した。析出した黄色結晶をろ取し、再結晶 (エタノール) して標題化合物の淡黄色固体 (139.9mg, 32.7%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 12 (1H, d, J=8.7Hz), 8. 09 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8. 41 (1H, s), 8. 50 (1H, d, J=2.4Hz).

[0231]

(2) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 <math>60)

原料として、5-(2,2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息 香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様 の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 9.1%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 13 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 83 (1H, s), 8. 04 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 8. 36 (1H, s), 8. 38 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 43 (2H, s), 11. 43 (1H, s).

[0232]

例63:化合物番号62の化合物の製造

(1) 5- [(2-シアノー2-メトキシカルボニル) エテンー1ーイル] -2 -ヒドロキシ安息香酸

5-ホルミルサリチル酸(332mg, 2mmol)、シアノ酢酸メチルエステル(198mg, 2mmol)、酢酸(<math>6mL)の混合物にトリエチルアミン(0.2ml)を加え、5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあけ、析出した結晶をろ取し、再結晶(n-ヘキサン)して標題化合物の淡黄色固体(327.7mg, 66.3%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 85 (3H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 7Hz), 8. 20 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 37 (1H, s), 8. 66 (1H, d, J=2. 4Hz).

[0233]

(2) $3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] カルバモ イル<math>{N-4-ヒドロキシフェニル} -2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号 62)$

原料として、5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル) エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 66.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 85 (3H, s), 7. 19 (1H,

d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 8.33 (1H, s), 8.45 (2H, s), 8.50 (1H, d, J=2.1Hz), 11.00 (1H, s), 11.03 (1H, s).

[0234]

例64:化合物番号61の化合物の製造

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 12 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 84 (1H, s), 7. 94 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 8. 38 (1H, d, J=2.1Hz), 8. 45 (2H, s), 9. 87 (1H, s), 11. 41 (1H, s).

[0235]

例65:化合物番号63の化合物の製造

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-1 ヨードベンズアミド (化合物番号 5.2; 4.7.5 mg, 1.1 mm o 1)、スチレン(1.3.0 mg, 1.2.5 mm o 1)、酢酸パラジウム(4.5 mg, 0.0.2 mm o 1)、トリス (オルトートリル)ホスフィン(1.2.2 mg, 0.0.4 mm o 1)、ジイソプロピルアミン(3.8.8 mg, 3.0 mm o 1)、N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)の混合物を 8.0 時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.0 n-0.0 n

8.3%)を得た。

 $\begin{array}{c} 1 \, H - NMR \; (DMSO - d_6) \; : \; \delta \quad \; 7. \; \; 0 \; 4 \; \left(1 \; H, \; d, \; J = 8. \; \; 4 \; H \; z\right) \; , \\ 7. \; \; 2 \; 0 - 7. \; \; 2 \; 9 \; \left(3 \; H, \; m\right) \; , \; \; 7. \; \; 3 \; 8 \; \left(2 \; H, \; t, \; J = 7. \; \; 5 \; H \; z\right) \; , \; \; 7 \\ . \; \; 5 \; 9 \; \left(2 \; H, \; d, \; J = 7. \; \; 5 \; H \; z\right) \; , \; \; 7. \; \; 7 \; 2 \; \left(1 \; H, \; dd, \; J = 8. \; 4 \; , \; 2 \right) \\ . \; \; 1 \; H \; z) \; , \; \; 7. \; \; 8 \; 6 \; \left(1 \; H, \; s\right) \; , \; 8. \; 0 \; 7 \; \left(1 \; H, \; d, \; J = 2. \; 1 \; H \; z\right) \; , \\ 8. \; \; 4 \; 9 \; \left(2 \; H, \; s\right) \; , \; 1 \; 0. \; 8 \; 9 \; \left(1 \; H, \; s\right) \; , \; 1 \; 1. \; 3 \; 3 \; \left(1 \; H, \; b \; r \; s\right) \end{array}$

[0236]

例66:化合物番号66の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号52;950mg, 2mmol)、トリメチル シリルアセチレン (246mg, 2.5mmol) をトリエチルアミン (2mL)及びN, Nージメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下に テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (23 mg, 0.02 mm o 1)、沃化第一銅(4 m g, 0. 0 2 m m o l)を添加し、次いで 4 0 ℃で 2 時 間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル(100mL)及び1規 定クエン酸(100mL)にあけて攪拌し、次いでセライト濾過した。酢酸エチ ル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減 圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサ ン:酢酸エチル=19:1)で精製して淡橙色固体を得た。これを n ーヘキサン で結晶化して標題化合物の白色結晶 (286mg, 32.1%) を得た。 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 0. 23 (9H, s), 7. 00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7 . 85 (1 H, s), 7. 98 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 8. 46 (2 H , s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s).

[0237]

例67:化合物番号64の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンズアミド(化合物番号<math>66;233mg

. 0.5 mmol)をメタノール (1 mL) に溶解し2規定水酸化ナトリウム (1 mL)を添加し、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール-水で晶析して標題化合物の灰白色結晶(67 mg,35.9%)を得た。1H-NMR (DMSO-d6): 8 4.11 (1 H,s),7.02 (1 H,d,J=8.4 Hz),7.55 (1 H,dd,J=8.4,2.1 Hz),7.85 (1 H,s),7.98 (1 H,d,J=2.1 Hz),8.46 (2 H,s),8.46 (2 H,s),8.46 (2 H,s),8.46 (1 H,s),11.62 (1 H,s).

[0238]

例68:化合物番号65の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52)、及びフェニルアセチレンを用いて例66と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:40.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 6 (1 H, d, J=8. 4 H z), 7. 42-7. 46 (3 H, m), 7. 53-7. 57 (2 H, m), 7. 64 (1 H, dd, J=8. 7, 2. 1 H z), 7. 86 (1 H, s), 8. 06 (1 H, d, J=2. 1 H z), 8. 48 (2 H, s), 10. 94 (1 H, s), 11. 64 (1 H, b r s).

[0239]

例69:化合物番号67の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシー5-ヨードベンズアミド(化合物番号52;200mg,0.42mmol)、を1,2-ジメトキシエタン(3mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(16mg,0.0014mmol)を添加し、室温で5分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン(57mg,0.47mmol)及び1M炭酸ナトリウム(1.3mL)を添加し、次いで2

時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後 希塩酸にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー $(n-\Lambda++)$:酢酸エチル= $6:1\rightarrow 3:1$)で精製して標題化合物の白色結晶 (109mg,61.1%) を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 12 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 33-7. 38 (1H, m), 7. 48 (2H, t, J=7.5Hz), 7. 67-7. 70 (2H, m), 7. 79 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7. 87 (1H, s), 8. 17 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 49 (2H, s), 10. 92 (1H, s), 11. 41 (1H, s).

[0240]

例70:化合物番号68の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(フェニルエチニル)ベンズアミド(化合物番号65)を用いて例<math>58(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:86.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 88 (4H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 15-7. 34 (6H, m), 7. 76 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 47 (2H, s), 10. 7 9 (1H, s), 11. 15 (1H, s).

[0241]

例71:化合物番号69の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.7%

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC1₃) : δ 7. 17 (1H, d, J=9.0Hz) 7. 72-7. 75 (2H, m), 7. 86 (1H, s), 8. 17 (2H, s), 8. 35 (1H, s) 11. 88 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸: 「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ピュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bull etin)], 1996年, 第44巻, p. 734参照]

[0242]

例72:化合物番号70の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシー5-(ペンタフルオロエチル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 7. 19 (1H, d, J=9.0Hz) 7. 70 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7. 81 (1H, d, J=2 .1Hz), 8. 17 (2H, s), 8. 37 (1H, s), 11. 92 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロメチル) 安息香酸:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bu lletin)」,1996年,第44巻,p.734参照]

[0243]

例73:化合物番号71の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-イル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:57.8%

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 6. 27 (2H, dd, J=2.4, 1.8Hz), 7. 10 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 29 (2H, dd, J=2.4, 1.8Hz), 7. 66 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 86 (1H, s), 7. 98 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 47 (2H, s), 10. 89 (1H, s), 11. 24 (1H, s).

[0244]

例74:化合物番号72の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒド

ロキシー5ーヨードベンズアミド(化合物番号52)、及び2ーチオフェンボロン酸を用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.4%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 08 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 14 (1H, dd, J=5.4, 3.6Hz), 7. 45 (1H, dd, J=3.6, 1.2Hz), 7. 51 (1H, dd, J=5.1, 0.9Hz), 7. 75 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7. 59 (1H, s), 8. 08 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 48 (2H, s), 10. 91 (1H, s), 11. 38 (1H, s).

[0245]

例 7 5:化合物番号 7 3 の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52)、及び3-チオフェンボロン酸を用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:38.7%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 0 6 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7. 5 7 (1 H, d d, J=4.8, 1.5 Hz), 7. 6 6 (1 H, d d, J=4.8, 3.0 Hz), 7. 8 1-7. 8 4 (2 H, m), 7. 8 6 (1 H, s), 8. 18 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8. 4 9 (2 H, s), 10. 9 0 (1 H, s), 11. 3 3 (1 H, s).

[0246]

例 7 6:化合物番号 7 4 の化合物の製造

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例58(3)の化合物; 4.81g, 10mmol

)をテトラヒドロフラン(30m1)に溶解し、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(3.75g,10mmo1)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を亜硫酸水素ナトリウ

ム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル/n-ヘキサン)して標題化合物の白色固体(2.39g,42.7%)を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 4. 91 (2H, s), 5. 36 (2H, s), 7. 32-7. 35 (3H, m), 7. 47 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 52-7. 56 (2H, m), 7. 82 (1H, s), 8. 21 (1H, d, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 29 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 31 (2H, s), 10. 91 (1H, s).

[0247]

(2) 2ーベンジルオキシーNー [3, 5ービス (トリフルオロメチル) フェニル] -5- (2ーメチルチアゾールー4ーイル) ベンズアミド 2ーベンジルオキシー5- (2ープロモアセチル) ーNー [3, 5ービス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (280mg, 0.5mmol)、チオアセタミド (41mg, 0.55mmol)、炭酸水素ナトリウム (50mg, 0.60mmol)、エタノール (15mL)の混合物を1時間加熱環流した。反応混合物を水にあけ、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して標題化合物の白色固体 (181mg, 67.5%)を得た

 $\begin{array}{c} 1_{H-NMR} \; (DMSO-d_{6}) \; : \; \delta \quad 2. \; 7\; 2 \; (3\,H,\; s) \; , \; 5. \; 2\; 9 \; (2\,H,\; s) \; , \; 7. \; 3\; 3\; -7\; . \; 3\; 6 \; (3\,H,\; m) \; , \; 7. \; 4\; 0 \; (1\,H,\; d,\; J=9\; . \; 0\; H\; z \\) \; , \; 7. \; 5\; 4\; -7\; . \; 5\; 7 \; (2\,H,\; m) \; , \; 7\; . \; 8\; 1 \; (1\,H,\; s) \; , \; 7\; . \; 9\; 4 \; (1\;H,\; s) \; , \; 8\; . \; 1\; 2 \; (1\,H,\; d\,d,\; J=8\; . \; 7\; , \; 2\; . \; 1\; H\; z) \; , \; 8\; . \; 2\; 7 \; (1\;H,\; d\,d,\; J=2\; . \; 1\; H\; z) \; , \; 8\; . \; 3\; 1 \; (2\;H,\; s) \; , \; 1\; 0\; . \; 8\; 6 \; (1\;H,\; s) \; . \end{array}$

[0248]

(3) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド(化合物番号<math>74)

2-ベンジルオキシーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ー5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド(160mg,0.3mmol)、10%Pd-C(240mg)をエタノール(10ml)に溶かし、水素雰囲気下3.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して標題化合物の白色固体(103.4mg,79.2%)を得た。1H-NMR(DMSO-d6):δ 2.72(3H,s),7.08(1H,d,J=8.7Hz),7.83(1H,s),7.85(1H,s),8.01(1H,dd,J=8.7,2.4Hz),8.42(1H,d,J=2.1Hz),8.50(2H,s),10.96(1H,s),11.40(1H,s).

[0249]

例77:化合物番号75の化合物の製造

2-ベンジルオキシー5-(2-プロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリ フルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例58 (3) の化合物;280mg , 0. 5 mm o l) 、2 -アミノピリジン(5 1. 8 mg, 0. 5 5 mm o l) 、炭酸水素ナトリウム(50mg,0.6mmol)、エタノール(10mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶 液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸 マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグ 3 mg) を得た。次いでこの固体 (108 mg, 0.19 mm o l)、10%P d-C (11mg)、エタノール (8mL)、酢酸エチル (8mL) の混合物を 水素雰囲気下、7時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して得ら れた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3) で精製して標題化合物の白色固体(18.3mg,20.2%)を得た。 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 90 (1H, dt, J=6. 6, 0. 9 Hz), 7. 10 (1H, d, J=8.7 Hz), 7. 25 (1H, m), 7 . 57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H , dd, J=8. 7, 2. 1 Hz), 8. 35 (1 H, s), 8. 48-8. 5

6 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s).

[0250]

例78:化合物番号76の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨードー2-メトキシメトキシベンズアミド

N- [3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-ヒドロキシ-5-1 ヨードベンズアミド(化合物番号 52; 4.75g,10mmol)、クロロメチルメチルエーテル(1.14ml,15mmol)、炭酸カリウム(2.76g,20mmol)、アセトン(50mL)の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1-1)で精製し、再結晶(1-1)で精製し、再結晶(1-1)で精製し、再結晶(1-1)を得た。

 l_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 38 (3H, s), 5. 28 (2H, s), 7. 12 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 81 (1H, s), 7. 8 2 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7. 88 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 40 (2H, s), 10. 87 (1H, s).

[0251]

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシー5-(ピリジンー2-イル)ベンズアミド

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ヨードー2ーメトキシメトキシベンズアミド (0.20g, 0.39 mm o 1) をN, N-ジメチルホルムアミド (8 m l) に溶かし、トリー n ーブチル (2 ーピリジル) スズ (0.13 m l, 0.41 mm o 1) 、ジクロロビス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (32.1 m g、0.05 mm o 1) を加え、100で1.5時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-n+1):酢酸エチル=2:1

→1:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (37.9 mg, 20.8%) を得た。

1H-NMR (CDC13): δ 3. 64 (3H, s), 5. 53 (2H, s), 7. 23-7. 28 (1H, m), 7. 36 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 65 (1H, s), 7. 77-7. 84 (2H, m), 8. 20 (2H, s), 8. 31 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 68-8. 70 (1H, m), 8. 83 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 12 (1H, s)

[0252]

(3) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ -5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド(化合物番号76)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-メトキシメトキシ -5-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド(37.9 mg,0.08 mm o l) にメタノール(3 m l)、濃塩酸(0.5 m l)を加え、2 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-0+サン:酢酸エチル=2:1)で精製して標題化合物の白色粉末(16.2 mg,47.2%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 13 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 33 (1H, ddd, J=7.5, 6.3, 1.2Hz), 7. 86-7. 91 (2H, m), 7. 97 (1H, d, J=7.8Hz), 8. 20 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 8. 50 (2H, s), 8. 59 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 64-8.66 (1H, m), 10.97 (1H, s), 11.53 (1H, s).

[0253]

例79:化合物番号77の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:56.8%

 $\begin{array}{l} 1 \\ H-NMR & (DMSO-d_6) : \delta & 3. & 7.7 & (3.H, s), 6. & 9.7 & (1.H, d), \\ d, J=9. & 0.Hz), 7. & 1.0 & (1.H, d)d, J=9. & 0, 3. & 0.Hz), 7 \\ . & 4.3 & (1.H, d, J=3. & 0.Hz), 7. & 8.4 & (1.H, s), 8. & 4.7 & (2.H), \\ , & s), & 1.0. & 8.4 & (1.H, s), & 1.0. & 9.1 & (1.H, s). \\ \end{array}$

[0254]

例 8 0:化合物番号 7 9 の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル(5.00g,25.7mmo1)、 炭酸カリウム(7.10g,51.4mmo1)、N,Nージメチルホルムアミド(25mL)の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル(2.5mL、40.1mmo1)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を懸濁洗浄(イソプロピルエーテル/<math>n-ヘキサン)して標題化合物の白色結晶(5.17g,96.5%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDCl₃): δ 2. 59 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 3. 99 (3H, s), 7. 04 (1H, d, J=8. 7Hz), 8. 12 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 41 (1H, d, J=2. 4Hz).

[0255]

(2) 5-4ソブチリルー2-メトキシ安息香酸 メチルエステル 5-アセチルー2-メトキシ安息香酸 メチルエステル $(0.50\,\mathrm{g},\,2.40\,\mathrm{mm\,o\,1})$ 、 $t\,\mathrm{e\,r\,t}-$ ブトキシカリウム $(0.81\,\mathrm{g},\,7.22\,\mathrm{mm\,o\,1})$ 、 $テトラヒドロフラン (10\,\mathrm{m\,L})$ の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル $(0.5\,\mathrm{m\,L},\,8.03\,\mathrm{mm\,o\,1})$ を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル= $3:1\rightarrow 2:1$) で精製して

標題化合物の薄黄色オイル (143.1mg, 25.2%) を得た。

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃): δ 1. 22 (6H, d, J=6.9Hz), 3. 52 (1H, m), 3. 92 (3H, s), 3. 98 (3H, s), 7. 05 (1H, d, J=8.7Hz), 8. 13 (1H, dd, J=8.7, 2. 4Hz), 8. 42 (1H, d, J=2.4Hz).

[0256]

(3) 5-イソブチリルー2-メトキシ安息香酸

5-イソプチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (143.1mg,

0.60mmol)をメタノール(5mL)に溶かし、2規定水酸化ナトリウム溶液(1ml)を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して標題化合物の白色結晶(134mg,収率:定量的)を得た。

 l_{H-NMR} (CDCl₃): δ 1. 22 (6H, d, J=6.9Hz), 3. 59 (1H, m), 4. 15 (3H, s), 7. 16 (1H, d, J=8.7Hz), 8. 24 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8. 73 (1H, d, J=2.1Hz).

[0257]

(4) 5-1 3-1 5-1 3-1

原料として、5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を 得た。

収率:61.4%

 1_{H-NMR} (CDCl₃): δ 1. 23 (6H, d, J=6.9Hz), 3. 64 (1H, m), 4. 20 (3H, s), 7. 18 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 65 (1H, s), 8. 19 (2H, s), 8. 22 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 8. 88 (1H, d, J=2.1Hz), 9. 98 (1H, s).

[0258]

(5) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ビドロキシ-5-イソプチリルベンズアミド(化合物番号79)

5-4ソブチリルーNー [3, 5-ピス(トリフルオロメチル)フェニル]-2ーメトキシベンズアミド(143.4mg, 0.33mmol)、2,4,6ーコリジン(3ml)、沃化リチウム(53.1mg, 0.40mmol)の混合物を1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2N塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機屬を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、結晶化(酢酸エチル/イソプロピルエーテル)して標題化合物の白色結晶(90.3mg, 65.3%)を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 1. 12 (6H, d, J=6.9Hz), 3. 66 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 07 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 8. 45 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 47 (2H, s), 10. 93 (1H, s), 1. 95 (1H, brs).

[0259]

例81:化合物番号81の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:91.5%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3. 85 (3H, s), 7. 12 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 02 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8. 46-8.47 (3H, m), 10.96 (1H, s), 12.03 (1H, brs).

[4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル:「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティー(Journal of the Chemical Society)」, (英国), <math>1956年, p. 3099-3107参照]

[0260]

例82:化合物番号80の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル(化合物番号81;2.85g,7mmol)をメタノール(14mL)、テトラヒドロフラン(14mL)の混合溶媒に懸濁し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(14mL)を滴下、次いで2時間加熱還流した。冷却後、2規定塩酸(20ml)を添加し、析出した固体を濾取、水洗、乾燥して標題化合物の白色結晶(2.68g,97.4%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 10 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 82 (1H, s), 7. 86 (1H, s), 8. 01 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8. 47 (2H, s), 8. 48 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 97 (1H, s), 11. 98 (1H, brs).

[0261]

以下の実施例において例82の方法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

[0262]

例83:化合物番号82の化合物の製造

4-ビドロキシイソフタル酸(182mg, 1mmo1)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(687mg, 3mmo1)、三塩化リン(87 μ 1;1mmo1)、トルエン(10mL)を用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物の白色結晶(151mg, 25.0%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 18 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 82 (1H, s), 7. 86 (1H, s), 8. 11 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8. 50 (2H, s), 8. 54 (2H, s), 8. 56 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 79 (1H, s), 10. 99 (1H, s), 11. 84 (1H, brs).

[0263]

例84:化合物番号83の化合物の製造

(1) 4-ペンジルオキシー<math>N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステル

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 87 (3H, s), 5. 33 (2H, s), 7. 33-7. 36 (3H, m), 7. 46 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 53-7. 56 (2H, m), 7. 82 (1H, s), 8. 15 (1H, d, J=8. 7, 2. 1Hz), 8. 25 (1H, d, J=2. 1Hz) 8. 28 (2H, s), 10. 87 (1H, s).

[0264]

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステルを用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:79.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 5. 32 (2H, s), 7. 32-7. 3 4 (3H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 52-7. 56 (2H, m), 7. 81 (1H, s), 8. 12 (1H, dd, J=8. 7, 2

. 1 H z), 8. 2 2 (1 H, d, J = 2. 1 H z), 8. 2 8 (2 H, s), 10. 8 5 (1 H, s), 13. 8 1 (1 H, b r s).

[0265]

(3) 4 -ベンジルオキシー N^3 - [3 , 5 - \forall Z + U +

4-ベンジルオキシーN- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸(242 mg, 0.50 mm o l)、ジメチルアミン塩酸塩(41 mg, 0.50 mm o l)、トリエチルアミン(51 mg, 0.50 mm o l)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下 $WSC\cdot HCl$ (95 mg, 0.50 mm o l)を加え、その後室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー((キサン:酢酸エチル=1:4)で精製して標題化合物の白色固体((165 mg, (64.9%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 99 (6H, s) 5. 29 (2H, s), 7. 32-7. 38 (4H, m), 7. 52-7. 56 (2H, m), 7. 64 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1Hz), 7. 73 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 80 (1H, s), 8. 28 (2H, s), 10. 83 (1H, s).

[0266]

以下の実施例において例84(3)の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

[0267]

(4) N 3 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-ヒドロキシーN 1 , N 1 -ジメチルイソフタルアミド(化合物番号 8 3) 4-ベンジルオキシーN 3 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]

 $-N^1$, N^1 -ジメチルイソフタルアミド($141 \, \mathrm{mg}$, $0.28 \, \mathrm{mmol}$)、5

% Pd-C(14mg)のエタノール(5ml)、酢酸エチル(5ml)混合溶液を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して標題化合物の白色固体(106mg,91.2%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 98 (6H, s), 7. 02 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 52 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7. 84 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J=2.1Hz), 8. 46 (2H, s), 11. 10 (1H, brs), 11. 63 (1H, brs).

[0268]

例85:化合物番号84の化合物の製造

 $(1) 2 - \alpha y y y y + y - N - [3, 5 - \forall x (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) ペンズアミド$

原料として、4-ベンジルオキシーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例84(2)の化合物)、及びピペリジンを用いて例84(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:56.4%

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 1. 53-1. 70 (6H, m), 3. 44 (2H, brs), 3. 70 (2H, brs), 5. 26 (2H, s), 7. 24 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 26 (1H, s), 7. 52-7. 58 (5H, m), 7. 66 (2H, s), 7. 74 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 37 (1H, d, J=2. 1Hz), 10. 27 (1H, s).

【0269】
(2) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシー5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号84)
原料として、2-ベンジルオキシーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミドを用いて例84(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:96.3% 白色固体

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 51 (4H, brs), 1. 60-1 . 65 (2H, m), 3. 47 (4H, brs), 7. 04 (1H, d, J=8

. 4 H z), 7. 48 (1 H, dd, J = 8. 4, 2. 1 H z), 7. 85 (1 H, s), 7. 92 (1 H, d, J = 2. 1 H z), 8. 46 (2 H, s), 1 0. 99 (1 H, s), 11. 64 (1 H, b r s).

[0270]

例86:化合物番号85の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシー5-(4-ベンジルピペリジンー1-カルボニル) -Nー[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 原料として、4-ベンジルオキシーN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例84(2)の化合物)、及び4-ベンジルピペリジンを用いて例84(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:76.7%

 $\begin{array}{c} 1 \\ H-NMR \ (C\,D_3O\,D) \ : \delta \quad 1. \ 18-1. \ 38 \ (2\,H,\ m) \ , \ 1. \ 6\,7 \ (1\,H,\ b\,r\,s) \ , \ 1. \ 7\,4 \ (1\,H,\ b\,r\,s) \ , \ 1. \ 8\,4-1. \ 9\,3 \ (1\,H,\ m) \\ , \ 2. \ 6\,0 \ (2\,H,\ d,\ J=7. \ 2\,H\,z) \ , \ 2. \ 8\,3 \ (1\,H,\ b\,r\,s) \ , \ 3. \ 1 \\ 0 \ (1\,H,\ b\,r\,s) \ , \ 3. \ 7\,8 \ (1\,H,\ b\,r\,s) \ , \ 4. \ 5\,9 \ (1\,H,\ b\,r\,s) \ , \\ 5. \ 3\,4 \ (2\,H,\ s) \ , \ 7. \ 1\,5-7. \ 1\,8 \ (3\,H,\ m) \ , \ 7. \ 2\,4-7. \ 2\,8 \\ (2\,H,\ m) \ , \ 7. \ 4\,0-7. \ 4\,6 \ (4\,H,\ m) \ , \ 7. \ 5\,7-7. \ 6\,3 \ (3\,H,\ m) \ , \ 7. \ 6\,5 \ (1\,H,\ d\,d,\ J=8. \ 7,\ 2. \ 4\,H\,z) \ , \ 7. \ 9\,6 \ (2\,H,\ s) \\) \ , \ 8. \ 0\,5 \ (1\,H,\ d\,,\ J=2. \ 1\,H\,z) \ . \end{array}$

[0271]

(2) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ -5- <math>(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド (化合物番号 85)

原料として、2 ーベンジルオキシー5 ー (4 ーベンジルピペリジンー1 ーカルボニル) -N ー [3 , 5 ービス(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミドを用いて例 8 4 (4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 54.3% 白色固体

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 1. 08-1. 22 (2H, m), 1. 5 9-1. 62 (2H, m), 1. 77-1. 80 (1H, m), 2. 50-2.

55 (2H, m), 2.87 (2H, brs), 3.75 (1H, br), 4.39 (1H, br), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17-7.20 (3H, m), 7.28 (2H, t, J=7.2Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=2.1Hz), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s).

[0272]

例87:化合物番号86の化合物の製造

(1) 2ーメトキシー5ースルファモイル安息香酸

メチル 2-メトキシー5-スルファモイルベンゾエート(4.91g, 20m mol)をメタノール(30mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム溶液(<math>30mL, 60mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、析出した固体を<math>50mmの白色固体(4.55g, 98mm0。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3.89 (3H, s), 7.30 (1H, d, J=8.7Hz), 7.32 (2H, s), 7.92 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.09 (1H, d, J=2.7Hz), 13.03 (1H, br).

[0273]

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシー 5-スルファモイルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:24.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 97 (3H, s), 7. 38 (2H, s), 7. 39 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 9 6 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 06 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 43 (2H, s), 10. 87 (1H, s).

[0274]

(3) N-[3, 5-ピス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミド

N-[3,5-ピス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(442mg,1.0mmol)、沃化メチル(710mg,5.0mmol)、炭酸カリウム(415mg,3.0mmol)のアセトニトリル(10mL) 懸濁液を3時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後水にあけ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-10+サン、酢酸エチル(2:1)の混合溶媒より再結晶して標題化合物の白色固体(207mg,44.1%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 62 (6H, s), 3. 99 (3H, s), 7. 45 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 9 1 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 95 (1H, d, J=2. 4Hz) 8. 43 (2H, s), 10. 90 (1H, s).

[0275]

(4) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号86)

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミドを用いて例80(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:45.5%

 $l_{H}-NMR$ (DMSO-d₆) : δ 2. 61 (6H, s), 7. 20 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 77 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 14 (1H, d, J=2.1Hz) 8. 45 (2H, s), 11. 16 (1H, s), 12. 15 (1H, br).

[0276]

例88:化合物番号87の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] <math>-2-メトキシー

5- (ピロールー1-スルホニル) ベンズアミド

N-[3,5-ピス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシー5-スルファモイルベンズアミド(例87(2)の化合物;442mg,1mmol)、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(159mg,1.2mmol)、酢酸(5mL)の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー($n-\wedge$ キサン:酢酸エチル=3:2)で精製して標題化合物の白色固体(436.5mg,88.6%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 3. 96 (3H, s), 6. 36 (2H, dd, J=2. 4, 2. 1Hz), 7. 37 (2H, dd, J=2. 4, 2. 1Hz), 7. 42 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 80 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4Hz) 8. 18 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 38 (2H, s), 10. 92 (1H, s).

[0277]

(2) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-ヒドロキシ -5-(ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド(化合物番号87) 原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル) ベンズアミドを用いて例80(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:79.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 36 (2H, dd, J=2.4, 2.1 Hz), 7. 18 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 34 (2H, dd, J=2.4, 2.1 Hz), 7. 86 (1H, s), 7. 99 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz) 8. 31 (1H, d, J=2.7 Hz), 8. 42 (2H, s), 10.98 (1H, s).

[0278]

例89:化合物番号88の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒド

ロキシー5-ニトロベンズアミド(化合物番号53)を用いて例84(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:98.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 4. 79 (2H, brs), 6. 76 (1 H, d, J=2. 1Hz), 6. 76 (1H, s), 7. 09 (1H, dd, J=2.1, 1.2Hz), 7. 80 (1H, s), 8. 45 (2H, s), 10 . 30 (1H, br), 10. 84 (1H, s).

[0279]

例90:化合物番号89の化合物の製造

原料として、5-ジメチルアミノサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:28.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 85 (6H, s), 6. 92 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 01 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7. 22 (1H, d, J=3.0Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 47 (2H, s), 10. 62 (1H, s), 10. 83 (1H, s).

[0280]

例91:化合物番号90の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 <math>88;364 mg,1 mm o 1)、ピリジン(95 mg,1.2 mm o 1)、テトラヒドロフラン(10 m L)の混合物を氷冷し、ベンゾイルクロリド(155 mg,1.1 mm o 1)を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-N++):酢酸エチル=4:1)で精製して標題化合物の白色固体(121 mg,25.7%)を得た。 $1H-NMR(DMSO-d6):\delta$ 7.04(1H,d,J=8.7Hz),7.51-7.62(3H,m),7.81(1H,dd,J=8.7,2.4Hz),7.83(1H,s),7.98(2H,d,J=7.2Hz),8.

22 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 49 (2H, s), 10. 27 (1H, s), 10. 89 (1H, s), 11. 07 (1H, s).

[0281]

例92:化合物番号91の化合物の製造

5-PミノーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-ビドロキシベンズアミド(化合物番号 88; 100.2 mg, 0.28 mm o1)をアセトニトリル(4 m 1)溶かし、4-ジメチルアミノピリジン(3 m g),フェニルイソシアネート(30 μ 1,0.28 mm o1)を加え、60 $\mathbb C$ で 5 分間 機拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= 1:1)で精製して標題化合物の薄褐色固体(54.8 m g, 41.2%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 93-6. 98 (1 H, m), 6. 9 7 (1 H, d, J=9. 3 Hz), 7. 27 (2 H, t, J=7. 8 Hz), 7 . 34-7. 46 (2 H, m), 7. 50 (1 H, d d, J=9. 0, 2. 4 Hz), 7. 83 (1 H, s), 7. 88 (1 H, s), 8. 47 (2 H, s), 8. 56 (1 H, s), 8. 63 (1 H, s), 10. 87 (1 H, s), 10 . 89 (1 H, s).

[0282]

例93:化合物番号92の化合物の製造

原料として、5-アミノーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88)、及びフェニルイソチオシアネートを用いて例92と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:66.3%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 00 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 13 (1H, tt, J=7. 5, 1. 2Hz), 7. 34 (2H, t, J=7. 8Hz), 7. 45-7. 51 (3H, m), 7. 84 (1H, s), 7. 87 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 47 (2H, s), 9. 65 (1H, s), 9. 74 (1H, s), 10. 84 (1H, s), 11. 32 (1H, s).

[0283]

例94:化合物番号93の化合物の製造

原料として、5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:11.3%

 $\begin{array}{l} 1 \\ H-NMR & (DMSO-d_6) : \delta \quad 7. \ 23 \ (1\,H,\ d,\ J=9.\ 0\,H\,z) \ , \\ 7. \ 87 \ (1\,H,\ s) \ , 8. \ 0.6 \ (2\,H,\ d,\ J=9.\ 0\,H\,z) \ , \ 8. \ 10 \ (1\,H,\ d,\ J=9.\ 0\,H\,z) \ , \\ 8. \ 50 \ (2\,H,\ s) \ , \ 8. \ 53 \ (1\,H,\ d,\ J=2.\ 4\,H\,z) \ , \ 11. \ 13 \ (1\,H,\ s) \ , \ 12. \ 14 \ (1\,H,\ b\,r) \ . \end{array}$

[0284]

例95:化合物番号94の化合物の製造

原料として、5-(| [(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル] フェニル ジアゼニル) サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:7.9%

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 6. 87 (1H, t, J=6.0Hz), 7. 22 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 21-7. 23 (1H, m), 7. 7 (1H, t, J=8.4Hz), 7. 87 (1H, s), 7. 95-7. 98 (3H, m), 8. 03-8. 07 (4H, m), 8. 47 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 49 (2H, s), 11. 14 (1H, s), 12. 03 (1H, br).

[0285]

例96:化合物番号96の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5ークロロー2ーヒドロキシベンズアミド(化合物番号50;1.51g,3mmol)、ピリジン(285mg,3.6mmol)をテトラヒドロフラン(6mL)に溶解し、氷冷下、アセチルクロリド(234mg,3.3mmol)を滴下し、室温で1時間

撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(1.06g,83.0%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 22 (3H, s), 7. 35 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 71 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 88 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 37 (2H, s), 11. 05 (1H, brs).

[0286]

以下の実施例において例96の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒を用いた。

[0287]

例97:化合物番号97の化合物の製造

(1) 4-アセチルアミノー5-クロロー2-メトキシ安息香酸 原料として、4-アセチルアミノー5-クロロー2-メトキシ安息香酸 メチル エステルを用いて例82と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:88.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 16 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 7. 72 (1H, s), 7. 77 (1H, s), 9. 57 (1H, s), 12. 74 (1H, s).

[0288]

(2) 4-rセチルアミノ-N-[3,5-iス(トリフルオロメチル)フェニル] -5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料として、4ーアセチルアミノー5ークロロー2ーメトキシ安息香酸、及び3,5ービス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:23.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 17 (3H, s), 3. 89 (3H,

s), 7. 77-7. 82 (3H, m), 8. 45-8. 49 (2H, m), 9. 66 (1H, s), 10. 68 (1H, s).

[0289]

(3) 4-アセチルアミノーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロー2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号97)原料として、4-アセチルアミノーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロー2-メトキシベンズアミドを用いて例80(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:72.8%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1H, s), 11.16 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

[0290]

例98:化合物番号98の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:55.8%

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 7. 05-7. 08 (2H, m), 7. 8 4-7. 87 (2H, m), 8. 45 (2H, s), 10. 84 (1H, s) 1 1. 64 (1H, brs).

[0291]

例99:化合物番号99の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3,5ービス(トリフルオロメチル) -2ープロモアニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。 収率:14.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 11 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 53 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 91 (1H, d, J=1.8Hz), 7. 98 (1H, d, J=2.7Hz), 9. 03 (1H, d,

J = 1.8 Hz), 11.26 (1H, brs). [0292]

例100:化合物番号100の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:3.6%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=8.1Hz), 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 11.31 (1H, s).

[0293]

例101:化合物番号101の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:24.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4Hz), 8.03 (1H, d, J=8.1Hz) 8.11 (1H, d, J=2.7Hz), 8.74 (1H, s), 11.02 (1H, s), 12.34 (1H, s).

[0294]

例102:化合物番号102の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:1.5%

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (\text{CDC1}_3) \; : \; \delta \quad \; 2. \; \; 3 \; 6 \; (3 \; H, \; s) \; , \; 6. \; 9 \; 7 \; (1 \; H, \; d, \\ J=8. \; \; 4 \; Hz) \; , \; 7. \; \; 2 \; 3 \; (1 \; H, \; s) \; , \; 7. \; \; 3 \; 2 \; (1 \; H, \; dd, \; J=8. \; 4 \\ , \; 1. \; \; 5 \; Hz) \; , \; 7. \; \; 5 \; 7 \; (1 \; H, \; d, \; J=8. \; 4 \; Hz) \; , \; 7. \; \; 8 \; 3 \; (1 \; H, \; d, \; J=8. \; 4 \; Hz) \; , \; 7. \; \; 8 \; 3 \; (1 \; H, \; d, \; J=8. \; 4 \; Hz) \; , \; 8. \; 4 \; 6 \; (1 \; H, \; s) \; , \; 8. \; 6 \; 9 \; (1 \; H, \; s) \; , \; 11. \; 1 \\ \end{array}$

9 (1H, s).

[0295]

例103:化合物番号103の化合物の製造

原料として、N-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロー2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号100)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.6%

 1_{H-NMR} (CDCl₃) : δ 2. 35 (3H, s), 7. 17 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 54 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 5 5 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 80 (1H, d, J=8. 1Hz), 7 . 95 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 60 (1H, s), 8. 73 (1H, s).

[0296]

例104:化合物番号104の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:58.0%

 $\begin{array}{l} 1\text{H}-\text{NMR} \; (\text{DMSO}-\text{d}_6) \; : \; \delta \quad \; 7. \; \; 0 \; 7 \; \; (1\,\text{H}, \; \text{d}, \; \text{J}=8. \; 7\,\text{Hz}) \; , \\ 7. \; \; 4 \; 2 \; (1\,\text{H}, \; \text{t}, \; \text{J}=7. \; 5\,\text{Hz}) \; , \; 7. \; \; 5 \; 2 \; (1\,\text{H}, \; \text{dd}, \; \text{J}=8. \; 7 \; , \\ 2. \; \; 7\,\text{Hz}) \; , \; 7. \; \; 7 \; 4 \; (1\,\text{H}, \; \text{t}, \; \text{J}=8. \; 1\,\text{Hz}) \; , \; 7. \; \; 7 \; 7 \; (1\,\text{H}, \; \text{t}, \; \text{J}=8. \; 1\,\text{Hz}) \; , \; 7. \; \; 9 \; 9 \; (1\,\text{H}, \; \text{d}, \; \text{J}=2. \; 7\,\text{Hz}) \; , \; 8. \; 1 \; 8 \; (1\,\text{H}, \; \text{d}, \; \text{J}=8. \; 1\,\text{Hz}) \; , \; 1 \; 0. \; 7 \; 6 \; (1\,\text{H}, \; \text{s}) \; , \; 1 \; 2. \; 2 \; 2 \; (1\,\text{H}, \; \text{s}) \; . \end{array}$

[0297]

例105:化合物番号105の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロー2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:21.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 07 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 52 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 80-7. 85 (2H , m), 7. 97 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 26 (1H, d, J=8 . 4Hz), 10. 80 (1H, s), 12. 26 (1H, s).

[0298]

例106:化合物番号106の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:50.3%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 6. 98 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 48-7. 52 (1H, m), 7. 59 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7. 62 (1H, t, J=8.1Hz), 7. 92-7. 96 (1H, m), 8. 02 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 20 (1H, s), 10. 64 (1H, s), 11. 60 (1H, s).

[0299]

例107:化合物番号107の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-3-(トリフルオロメ チル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 71.7% 白色固体

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 07 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 46 (1H, t, J=7.8Hz), 7. 52 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 58 (1H, t, J=7.2Hz), 7. 96 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 49 (1H, t, J=7.2Hz), 10. 82 (1H, s), 12. 13 (1H, brs).

[0300]

例108:化合物番号108の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-フルオロ-3-(トリフルオロメ チル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 72.1% 白色固体

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): 7. 03 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 48 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 56 (1H, d, J=9.

9 Hz), 7. 90 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7. 99-8.03 (1H, m), 8. 21 (1H, dd, J = 6.6, 2.4 Hz), 10. 63 (1H, s), 11. 58 (1H, s).

[0301]

例109:化合物番号109の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び4ークロロー3ー(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:37.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 6. 98 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 59 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7. 73 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 98 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 00 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8. 31 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 68 (1H, s), 11. 52 (1H, brs).

[0302]

例110:化合物番号110の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-フルオロ-5-(トリフルオロメ チル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:62.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 42 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 48 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7. 85 (1H, d, J=2.4Hz), 7. 94 (1H, dd, J=11.4, 2.1Hz), 7. 99 (1H, s), 10. 73 (1H, s), 11. 46 (1H, s).

[0303]

例111:化合物番号111の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:73.3%

 $1_{H-NMR} (DMSO-d_6) : \delta \quad 6.99 (1H, d, J=9.0Hz)$,

7. 60 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4Hz), 7. 72 (1H, s), 7. 97 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 16 (1H, s), 8. 28 (1H, s), 10. 69 (1H, s), 11. 45 (1H, s).

[0304]

例112:化合物番号112の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(トリフルオロメ チル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.9%

 $\begin{array}{c} 1_{H-NMR} \; (\text{DMSO}-d_6) \; : \; \delta \quad \ \, 7. \; \; 0 \; 7 \; \; (1\,H,\;d,\;J=9.\;\;0\,H\,z) \; , \\ 7. \; 5 \; 2 \; (1\,H,\;d\,d,\;J=9.\;\;0,\;2.\;\;7\,H\,z) \; , \; 7. \;\; 5 \; 8-7.\;\;6 \; 1 \; (2\,H,\;m) \; , \; 7. \;\; 9 \; 5 \; (1\,H,\;d,\;J=2.\;\;7\,H\,z) \; , \; 8. \;\; 7 \; 1 \; (1\,H,\;d,\;J=7.\;\;5\,H\,z) \; , \; 1 \; 0. \;\; 9 \; 0 \; (1\,H,\;s) \; , \; 1 \; 2. \;\; 2 \; 3 \; (1\,H,\;s) \; . \\ \end{array}$

[0305]

例113:化合物番号113の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:49.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 09 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 53 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7. 55 (1H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 7. 83 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 98 (1H, d, J=3.0Hz), 8. 88 (1H, d, J=2.7Hz), 11. 14 (1H, s), 12.39 (1H, s).

[0306]

例114:化合物番号114の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:34.2%

 l_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 56 (1H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.2Hz), 7. 64 (1H , dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.1, 1.2Hz), 8.11 (1H, d, J=2.7Hz), 8.87 (1H, d, J=2.4Hz), 11.12 (1H, s), 12.42 (1H, s).

[0307]

例115:化合物番号115の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 49 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 81 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 23-8. 24 (2H, m), 8. 43 (1H, d, J=1.2Hz), 11. 02 (1H, s), 11. 30 (1H, br).

[0308]

例116:化合物番号116の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロー5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:8.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 08 (1 H, d, J=9. 0 Hz), 7. 53 (1 H, d d, J=8. 7, 2. 7 Hz), 7. 73 (1 H, d d, J=8. 4, 1. 8 Hz), 7. 95 (1 H, d, J=3. 0 Hz), 8. 36 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 9. 01 (1 H, d, J=1. 8 Hz), 12. 04 (1 H, s), 12. 20 (1 H, s).

[0309]

例117:化合物番号117の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:49.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 99 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 60 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 92 (1H, d, J=

2. 7 Hz), 8. 16 (2 H, s), 8. 42 (1 H, s), 10. 93 (1 H, s), 11. 36 (1 H, s).

[0310]

例118:化合物番号118の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:14.5%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 36 (3H, d, J=1. 2Hz), 7. 05 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 46 (1H, t, J=8. 1Hz), 7. 50 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 60 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 99 (1H, d, J=7. 2Hz), 8. 00 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 43 (1H, s), 12. 08 (1H, s).

[0311]

例119:化合物番号119の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:80.2%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 01 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 44 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 47 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 84 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7. 92 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 13 (1H, d, J=2.1Hz), 10. 65 (1H, s), 11.68 (1H, br).

[0312]

例120:化合物番号120の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:73.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 2.39 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.44-7.54 (3H, m), 7.99 (1H, d

, J=3.0Hz), 8.43 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12. 17 (1H, brs).

[0313]

例121:化合物番号121の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:79.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 89 (3H, s), 7. 02 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 30 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 48 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7. 92 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7. 96 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 04 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 47 (1H, s), 11. 78 (1H, s).

[0314]

例122:化合物番号122の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び3ーメトキシー5ー(トリフルオロメ チル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:58.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 85 (3H, s), 6. 98 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 03 (1H, s), 7. 57-7. 61 (2H, m), 7. 77 (1H, s), 8. 00 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 5 7 (1H, s), 11. 56 (1H, s).

[0315]

例123:化合物番号123の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメ チル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:71.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 99 (3 H, s), 7. 03 (1 H, d, J=9. 0 Hz), 7. 30 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 47-7 . 51 (1 H, m), 7. 61 (1 H, dd, J=9. 0, 2. 4 Hz), 8.

10 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 8.82 (1 H, d, J = 2.1 Hz) 1 1.03 (1 H, s), 12.19 (1 H, s).

[0316]

例124:化合物番号124の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:83.4%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.0Hz), 7.30 (1H, d, J=8.7Hz), 7.47-7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=2.7Hz), 8.83 (1H, d, J=2.4Hz), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s).

[0317]

例125:化合物番号125の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルスルファニルー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:79.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 57 (3H, s), 7. 07 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 52 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 55 (1H, dd, J=8. 4, 1. 5Hz), 7. 63 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 00 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 48 (1H, d, J=1. 5Hz), 10. 79 (1H, s), 12. 26 (1H, s).

[0318]

例126:化合物番号126の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ー(1ーピロリジニル)-5ー(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 86-1. 91 (4H, m), 3. 2

 $0-3.\ 26\ (4\,H,\ m)$, $6.\ 99\ (1\,H,\ d,\ J=8.\ 7\,H\,z)$, $7.\ 0.7$ (1 H, d, $J=8.\ 7\,H\,z)$, $7.\ 4.3\ (1\,H,\ d\,d,\ J=8.\ 7,\ 2.\ 1\,H\,z)$, $7.\ 6.2\ (1\,H,\ d\,d,\ J=8.\ 7,\ 2.\ 4\,H\,z)$, $7.\ 9.4\ (1\,H,\ d,\ J=2.\ 1\,H\,z)$, $8.\ 1.7\ (1\,H,\ d,\ J=2.\ 4\,H\,z)$, $1.0.\ 5.4\ (1\,H,\ s)$, $1.2.\ 2.1\ (1\,H,\ s)$.

[0319]

例127:化合物番号127の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2-モルホリノー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:65.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 90 (4H, dd, J=4.5, 4.2Hz), 3. 84 (4H, dd, J=4.8, 4.2Hz), 7. 09 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 48 (2H, s), 7. 61 (1H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 8. 13 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 90 (1H, s), 11. 21 (1H, s), 12. 04 (1H, s).

[0320]

例128:化合物番号128の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び4ー(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:75.0%、白色固体

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 48 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 74 (2H, d, J=8.7Hz), 7. 90 (1H, d, J=2.7Hz), 7. 95 (2H, d, J=9.0Hz), 10.65 (1H, s), 11.59 (1H, s).

[0321]

例129:化合物番号129の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2-クロロー4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:34.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 64 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 79 (1H, dd, J=9.0, 2.1Hz), 7. 99 (1H, d, J=2.1Hz), 8. 11 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 73 (1H, d, J=9.0Hz), 11. 15 (1H, s), 12.42 (1H, s).

[0322]

例130:化合物番号130の化合物の製造

原料として、5-クロローN-[2-クロロー5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号113)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:34.0%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d, J=8.7Hz), 7.37 (1H, ddd, J=8.7, 2.4, 0.6Hz), 7.51-7.56 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=3.0Hz), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d, J=1.8Hz).

[0323]

例131:化合物番号131の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:31.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 6. 98 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 52 (1H, dd, J=8. 4, 2. 1Hz), 7. 81 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 21 (1H, dd, J=9. 0, 3. 3Hz), 8. 82 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 93 (1H, d, J=2. 4Hz), 12. 18 (1H, s).

[0324]

例132:化合物番号132の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:15.8%

1H-NMR (CDC13): δ 2. 36 (3H, s), 6. 95 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 26-7. 31 (2H, m), 7. 37 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8Hz), 7. 56 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 65 (1H, br s), 8. 80 (1H, d, J=1. 8Hz), 11. 33 (1H, br s).

[0325]

例133:化合物番号133の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:56.4%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3. 77 (3H, s), 6. 91 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 07 (1H, dd, J=8. 7, 3. 0Hz), 7. 20 (1H, t, J=1. 8Hz), 7. 52-7. 54 (3H, m), 10. 33 (1H, s), 11. 44 (1H, s).

[0326]

例134:化合物番号134の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:70.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 29 (3H, s), 6. 91 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 27 (1H, d, J=8. 3, 2. 2, 0. 6Hz), 7. 71 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 72 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 02 (1H, d, J=8. 5, 2. 5Hz), 8. 33 (1H, d, J=2. 5Hz), 10. 64 (1H, s), 11. 25 (1H, s)

[0327]

例135:化合物番号135の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メチル-3-(トリフルオロメチ

ル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:63.7%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 29 (3H, s), 2. 42 (3H, s), 6. 89 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 26 (1H, ddd, J=8. 4, 2. 1, 0. 6Hz), 7. 44 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 75 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 86 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8Hz), 8. 13 (1H. d, J=2. 1Hz), 10. 50 (1H, s), 11. 42 (1H, s).

[0328]

例136:化合物番号136の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:14.2%、白色固体

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 29 (3H, s), 2. 38 (3H, s), 6. 94 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 27 (1H, ddd, J=8. 4, 2. 4, 0. 6Hz), 7. 44 (1H, dd, J=8. 1, 1. 5Hz), 7. 52 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 84 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 46 (1H, d, J=1. 5Hz), 10. 55 (1H, s), 11. 72 (1H, s).

[0329]

例137:化合物番号137の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:65.1%、微黄色固体

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 35 (3H, s), 3. 89 (3H, s), 6. 88 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 26 (1H, dd, J=8. 1, 1. 8Hz), 7. 30 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 77 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 92 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7Hz), 8. 04 (1H, d, J=2. 7Hz), 10. 42 (1H, s), 11. 54

(1H, s).

[0330]

例138:化合物番号138の化合物の製造

原料として、5ーメチルサリチル酸、及び2ーメトキシー5ー (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.9%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2. 35 (3H, s), 4. 02 (3H, s), 6. 93 (1H, d, J=9. 0Hz), 6. 98 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 25-7. 28 (2H, m), 7. 36 (1H, ddd, J=8. 4, 2. 1, 0. 9Hz), 8. 65 (1H, br s), 8. 73 (1H, d, J=2. 1Hz), 11. 69 (1H, s).

[0331]

例139:化合物番号139の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及びアニリンを用いて例16と同様の操作 を行い、標題化合物を得た。

収率:68.8%

mp 229-230℃.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 6. 96 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 12-7. 18 (1H, m), 7. 35-7. 41 (2H, m), 7. 58 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 67-7. 71 (2H, m), 8. 08 (1H, d, J=2.7Hz), 10. 43 (1H, s), 11. 87 (1H, s).

[0332]

例140:化合物番号140の化合物の製造)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-クロロアニリンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:63.1%

mp 231-232℃.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 97 (1H, d, J=8. 7Hz),

7. 19-7. 22 (1H, m), 7. 38-7. 43 (1H, m), 7. 57
-7. 63 (2H, m), 7. 91-7. 92 (1H, m), 8. 01 (1H, d, J=2. 7Hz), 10. 49 (1H, s), 11. 64 (1H, s).

[0333]

例141:化合物番号141の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:東京化成社

カタログコード番号:B0897

[0334]

例142:化合物番号142の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:10.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 08 (1 H, d, J=9. 0 Hz), 7. 24-7. 28 (1 H, m), 7. 50-7..54 (1 H, m), 7. 61 (1 H, dd, J=9. 0, 3. 0 Hz), 7. 97 (1 H, d, J=2. 7 Hz), 8. 58 (1 H, d, J=2. 4 Hz), 11. 02 (1 H, s), 12. 35 (1 H, br s).

[0335]

例143:化合物番号143の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び3,4ージクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:58.2%

mp 249-251°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 97 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 57-7. 70 (3H, m), 7. 98 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 10 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 54 (1H, s), 11. 55 (1H, s).

[0336]

例144:化合物番号144の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び3,5-ジフルオロアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:36.3%

mp 259-261°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 96-7. 04 (2H, m), 7. 4 5-7. 54 (2H, m), 7. 58 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 94 (1H, d, J=2. 7Hz), 10. 60 (1H, s) 11. 4 8 (1H, s).

[0337]

例145:化合物番号172の化合物の製造

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:73.5%

mp 167-168°C.

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2.35 (3H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 8.05 (1H, brs).

[0338]

例146:化合物番号145の化合物の製造

原料として、2-アセトキシーN-(3, 5-ジクロロフェニル)ベンズアミド (化合物番号 1 7 2) を用いて例 2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:60.3%

mp 218-219°C.

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 6. 95-7. 02 (2H, m), 7. 3 5-7. 36 (1H, m), 7. 42-7. 47 (1H, m), 7. 83-7. 87 (3H, m), 10. 54 (1H, s), 11. 35 (1H, s).

[0339]

例147:化合物番号146の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:33.3%

mp 258-260°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 00-7. 05 (1H, m), 7. 2 8-7. 37 (2H, m), 7. 63 (1H, dd, J=9. 3, 3. 3Hz), 7. 84 (2H, d, J=2. 1Hz), 10. 56 (1H, s), 11. 2 3 (1H, s).

[0340]

例148:化合物番号147の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3,5ージクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:41.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 03 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 36-7. 37 (1H, m), 7. 48 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz),

7. 83-7. 84 (3H, m), 10. 56 (1H, s), 11. 44 (1H, s).

[0341]

例149:化合物番号148の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び3,5ージクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:61.6%

mp 243-244 °C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 98 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 36-7. 37 (1H, m), 7. 59 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4 Hz), 7. 83 (2H, d, J=1. 8Hz), 7. 95 (1H, d, J=2

. 4 Hz), 10. 56 (1 H, s), 11. 46 (1 H, s).

[0342]

例150:化合物番号149の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:65.4%

mp 244-245°C.

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6. 84 (1H, d, J=9.0Hz) , 7. 35-7. 37 (1H, m), 7. 72 (1H, dd, J=9.0, 2 . 1Hz), 7. 83 (2H, d, J=1.8Hz), 8. 09 (1H, d, J=2.1Hz), 10. 55 (1H, s), 11. 45 (1H, s).

[0343]

例151:化合物番号150の化合物の製造

原料として、3,5-ジブロモサリチル酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.2%

mp 181-182℃.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 42-7. 43 (1H, m), 7. 8 0 (2H, d, J=1.8Hz), 8. 03 (1H, d, J=2.1Hz), 8. 17 (1H, d, J=2.1Hz), 10. 82 (1H, s).

[0344]

例152:化合物番号151の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:57.2%

mp 255-256℃.

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 7. 03-7. 06 (2H, m), 7. 3 4-7. 36 (1H, m), 7. 82-7. 85 (3H,m), 10. 51 (1 H, s), 11. 70 (1H, brs).

[0345]

例153:化合物番号152の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:83.1%

mp 232-233℃.

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 16 (1H, d, J=9.6Hz), 7. 37-7. 39 (1H, m), 7. 84 (1H, d, J=2.1Hz), 8. 29 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 8. 65 (1H, d, J=3.0Hz), 10. 83 (1H, s).

[0346]

例154:化合物番号153の化合物の製造

原料として、5ーメチルサリチル酸、及び3,5ージクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:71.0%

mp 216-217°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 28 (3H, s), 6. 90 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 26 (1H, dd, J=8. 7, 1. 8Hz), 7. 34-7. 36 (1H, m), 7. 67 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 85 (2H, d, J=1. 8Hz), 10. 52 (1H, s), 11. 15 (1H, s).

[0347]

例155:化合物番号154の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:29.8%

mp 230-232°C.

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 3. 76 (3H, s), 6. 95 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 08 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0Hz)

, 7. 35-7. 36 (1H, m), 7. 40 (1H, d, J=3. 0Hz), 7. 85 (2H, d, J=1. 5Hz), 10. 55 (1H, s), 10. 9 5 (1H, s).

[0348]

例156:化合物番号155の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び3,4,5-トリクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:78.6%

mp 297-299℃.

 $^{1}H-NMR$ (DMSO-d₆) : δ 6. 98 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 58 (1H, dd, J=8. 4, 2. 4Hz), 7. 95 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 03 (1H, s), 10. 58 (1H, s), 11. 49 (1H, s).

[0349]

例157:化合物番号156の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び3,5ージクロロー4ーヒドロキシア ニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:22.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 96 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 58 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7. 76 (2H, s), 8. 01 (1H, d, J=2.4Hz), 10.03 (1H, s), 10.36 (1H, s), 11.67 (1H, brs).

[0350]

例158:化合物番号157の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,3,4,5,6-ペンタフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:58.6%

 $^{1}\text{H}-\text{NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 7. 07 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 53 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 91 (1H, d, J=

2. 7 H z), 10. 38 (1 H, brs), 11. 74 (1 H, brs). [0.351]

例159:化合物番号158の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び3,5-ジニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:32.2%

mp 258-260°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 98-7. 02 (1H, m), 7. 5 9-7. 63 (1H, m), 7. 96-7. 97 (1H, m), 8. 56-8 . 58 (1H, m), 9. 03-9. 05 (2H, m), 11. 04 (1H, s), 11. 39 (1H, brs).

[0352]

例160:化合物番号159の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ビス[(1,1-ジメチル) エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:75.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 27 (9H, s), 1. 33 (9H, s), 7. 04 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 26 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7. 35-7. 38 (2H, m), 7. 49 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8. 07 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 22 (1H, s), 12. 38 (1H, br s).

[0353]

例161:化合物番号160の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)エチル] -2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率:89.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 28 (9H, s), 3. 33 (3H, s), 7. 01 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 05 (1H, d, J=9.

 $0\,H\,z$), 7. 11 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 47 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0Hz), 7. 99 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 49 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 78 (1H, s), 12. 03 (1H, s).

[0354]

例162:化合物番号161の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び3,5ージメチルアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:58.1%

mp 188-190°C.

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (DMS\,O-d_6) \; : \; \delta \quad 2. \; 2\,8 \; (6\,H, \; \; s) \; , \; 6. \; 8\,0 \; (1\,H \\ , \; s) \; , \; 6. \; 9\,6 \; (1\,H, \; d, \; J=8. \; 7\,H\,z) \; , \; 7. \; 3\,3 \; (2\,H, \; s) \; , \; 7. \\ 5\,8 \; (1\,H, \; d\,d, \; J=9. \; 0, \; 2. \; 4\,H\,z) \; , \; 8. \; 1\,0 \; (1\,H, \; d, \; J=2 \\ . \; 4\,H\,z) \; , \; 1\,0. \; 2\,9 \; (1\,H, \; s) \; , \; 1\,1. \; 9\,3 \; (1\,H, \; b\,r\,s) \; . \\ \end{array}$

[0355]

例163:化合物番号162の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3,5-ビス[(1,1-ジメチル) エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:34.1%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 26 (18H, s), 6. 99 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 29 (1H, t, J=1. 8Hz), 7. 39 (1, dd, J=9. 0, 2. 4Hz), 7. 41 (2H, d, J=1. 5Hz), 7. 51 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 81 (1H, br s), 12. 01 (1H, s).

[0356]

例164:化合物番号163の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び3,5ービス[(1,1ージメチル) エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:45.2% 1H-NMR (DMSO-d₆): δ 1. 30 (18H, s), 6. 95 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 20 (1H, t, J=1. 5Hz), 7. 56 (2H, d, J=1. 5Hz), 7. 58 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 12 (1H, d, J=2. 7Hz), 10. 39 (1H, s), 11. 98 (1H, s).

[0357]

例165:化合物番号164の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノー3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 23 (6H, s), 1. 24 (6H, s), 1. 64 (4H, s), 2. 19 (3H, s), 7. 13 (1H, d, J = 9. 0Hz), 7. 20 (1H, s), 7. 49 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 04 (1H, d, J=2. 7Hz), 10. 23 (1H, s), 12. 26 (1H, s).

[0358]

例166:化合物番号165の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノビフェニルを用いて例16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:75.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 35-7. 44 (1H, m), 7. 45-7. 54 (5H, m), 7. 65 -7. 68 (2H, m), 7. 72 (1H, dt, J=7. 2, 2. 1Hz). 7. 99 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 03 (1H, m), 10. 50 (1H, s), 11. 83 (1H, brs).

[0359]

例167:化合物番号166の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3ーアミノー4ーメトキシビフェニル

を用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:37.0%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 3. 95 (3H, s), 7. 08 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 20 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 34 (1H, t, J=7. 2Hz), 7. 40-7. 50 (4H, m), 7. 62 (1H, d, J=8. 7Hz), 8. 00 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 77 (1H, d, J=2. 1Hz), 10. 92 (1H, s), 12. 09 (1H, s).

[0360]

例168:化合物番号167の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2,5-ジメトキシアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:39.7%

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (DMSO-d_6) \; : \delta \quad 3. \; 72 \; (3\,H,\; s) \; , \; 3. \; 84 \; (3\,H,\; s) \; , \; 6. \; 66 \; (1\,H,\; d\,d\,d,\; J=9. \; 0,\; 3. \; 0,\; 0. \; 6\,H\,z) \; , \; 6. \; 99 \\ -7. \; 03 \; (2\,H,\; m) \; , \; 7. \; 58 \; (1\,H,\; d\,d\,d,\; J=9. \; 0,\; 2. \; 7,\; 0. \\ 6\,H\,z) \; , \; 8. \; 10 \; (1\,H,\; d\,d,\; J=2. \; 4,\; 0. \; 6\,H\,z) \; , \; 8. \; 12 \; (1\,H,\; d,\; J=3. \; 0\,H\,z) \; , \; 10. \; 87 \; (1\,H,\; s) \; , \; 12. \; 08 \; (1\,H,\; s) \; . \end{array}$

[0361]

例169:化合物番号168の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び3,5ージメトキシアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:40.3%

mp 207-209℃.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 75 (6H, s), 6. 30-6. 3 2 (1H, m), 6. 94-6. 97 (3H, m), 7. 57 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 4Hz), 8. 04 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 32 (1H, s), 11. 78 (1H, s).

[0362]

例170:化合物番号169の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アセチルアニリンを用いて例16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:80.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 60 (3H, s), 7. 03 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 49 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7. 54 (1H, t, J=8.1Hz), 7. 76 (1H, dq, J=7.8, 0.9Hz), 7. 96-8.00 (2H, m), 8.30 (1H, t, J=1.8Hz), 10.56 (1H, s), 11.75 (1H, s).

[0363]

例171:化合物番号170の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び5-アミノイソフタル酸 ジメチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:74.1%

mp 254-256°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 92 (6H, s), 6. 97 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 60 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4Hz), 8. 06 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 24-8. 25 (1H, m), 8. 62 (2H, m), 10. 71 (1H, s), 11. 57 (1H, s).

[0364]

例172:化合物番号171の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元:Maybridge社

カタログ番号: RDR 01434

[0365]

例173:化合物番号173の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2,5-ビス[(1,1-ジメチル) エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:61.1%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 1. 27 (9H, s), 1. 33 (9H, s), 2. 28 (3H, s), 6. 89 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 2 4 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 27 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 32 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 88 (1H, d, J=1. 5Hz), 10. 15 (1H, s), 11. 9 8 (1H, br s).

[0366]

例174:化合物番号174の化合物の製造

原料として、N- {3,5-ビス[(1,1-ジメチル) エチル] フェニル - 5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号162)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:66.1%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 1. 34 (18H, s), 2. 36 (3H, s), 7. 12 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 25 (1H, d, J=1. 5 Hz), 7. 44 (2H, d, J=1. 2Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 87 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 98 (1H, s).

[0367.]

例175:化合物番号175の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3,5-ビス[(1,1-ジメチル) エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:46.7%

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC1₃) : δ 1. 37 (18H, s), 7. 13 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 32 (1H, t, J=1. 8Hz), 7. 46 (2H, d, J=1. 8Hz), 8. 07 (1H, s), 8. 33 (1H, dd, J=9. 3, 2. 1Hz), 8. 59 (1H, d, J=2. 4Hz), 13. 14 (1H, s).

[0368]

例176:化合物番号176の化合物の製造

原料として、5ーメチルサリチル酸、及び3,5ーピス[(1,1ージメチル) エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:16.3%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 35 (18H, s), 2. 35 (3H, s), 6. 94 (1H, d, H=8. 4Hz), 7. 23-7. 28 (2H, m), 7. 31 (1H, s), 7. 42 (1H, d, J=1. 8Hz), 7. 88 (1H, s), 11. 86 (1H, s).

[0369]

例177:化合物番号177の化合物の製造

原料として、5ーメトキシサリチル酸、及び3,5ービス[(1,1ージメチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:12.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 1. 30 (18H, s), 3. 77 (3H, s), 6. 91 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 07 (1H, dd, J=8. 7, 3. 0Hz), 7. 19-7. 20 (1H, m), 7. 52-7. 54 (3H, m), 10. 33 (1H, s), 11. 44 (1H, s).

[0370]

例178:化合物番号178の化合物の製造

原料として、 $5-クロロ-N-\{5-[(1,1-ジメチル) エチル]-2-メトキシフェニル <math>\{-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号<math>160\}$ 、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:87.5%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 1. 35 (9H, s), 2. 37 (3H, s), 3. 91 (3H, s), 6. 86 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 12 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 13 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 47 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4Hz), 8. 02 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 66 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 93 (1H, s).

[0371]

例179:化合物番号179の化合物の製造

原料として、5ーメチルサリチル酸、及び5ー [(1, 1ージメチル)エチル] ー2ーメトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率:84.7%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 1. 35 (9H, s), 2. 34 (3H, s), 3. 93 (3H, s), 6. 86 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 93 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 12 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 24 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8Hz), 7. 27 (1H, brs), 8. 48 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 61 (1H, brs), 11. 95 (1H, s).

[0372]

例180:化合物番号180の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノチアゾールを用いて例16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:12.0%

mp 212℃ (dec.).

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 6. 94 (1H, brd, J=8. 0Hz), 7. 25 (1H, brd, J=3. 2Hz), 7. 56 (2H, m), 8. 05 (1H, d, J=2.8Hz).

[0373]

例181:化合物番号186の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル) エチル] チアゾール 1-ブロモー3,3-ジメチルー2-ブタノン(5.03g,28.1mmol)、チオウレア(2.35g,30.9mmol)、エタノール(30mL)の 混合物を1.5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(<math>n-ヘキサン:酢酸エチル= $2:1\rightarrow 1:1$)で精製して標題化

合物の黄白色粉末(3.99g,90.9%)を得た。

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC13) : δ 1. 26 (9H, s), 4. 96 (2H, brs), 6. 09 (1H, s).

[0374]

以下の実施例において例181(1)の方法が引用されている場合、反応溶媒と しては、エタノール等の溶媒を用いた。

[0375]

(2) 2-アセトキシー5-プロモーN- $\{4-$ [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールー2-イル $\}$ ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-プロモ安息香酸、及び2-アミノー4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:59.4%

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (\text{CDC1}_3) \; : \; \delta \quad 1. \; \; 3\; 1 \; \; (9\, H, \; s) \; , \; \; 2. \; \; 4\; 4 \; \; (3\, H, \; s) \\ , \; 6. \; 6\; 0 \; (1\, H, \; s) \; , \; 7. \; \; 1\; 3 \; \; (1\, H, \; d, \; J=8. \; 4\, H\, z) \; , \; 7. \; \; 6\; 8 \; (1\, H, \; dd, \; J=8. \; 7, \; 2. \; 4\, H\, z) \; , \; 8. \; 1\; 7 \; (1\, H, \; d, \; J=2. \; 4\, H\, z) \\) \; , \; 9. \; 7\; 2 \; \; (1\, H, \; b\, r\, s) \; . \end{array}$

[0376]

(3) 5-プロモーN- $\{4-$ [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールー2 -イル $\}$ -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号186)

2-rセトキシー5-rプロモー $N-\{4-[(1,1-i)x+n)$ エチル] チア ゾールー2-rイル $\}$ ベンズアミド (100.1 mg,0.25 mmol) をテトラヒドロフラン (3mL) に溶かし、2規定水酸化ナトリウム (0.2ml) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化(イソプロピルエーテル/n-n+h)して標題化合物の白色粉末(70.1mg,78.9%)を得た。

 l_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 30 (9H, s), 6. 80 (1H, brs), 6. 95 (1H, brs), 7. 57 (1H, brs), 8. 06 (

1H, d, J = 2.4 Hz), 11.82 (1H, brs), 13.27 (1H, brs).

[0377]

例182:化合物番号181の化合物の製造

(1) $2-rセトキシ-5-プロモーN- <math>\{5-プロモー4-[(1,1-i)]$ チル)エチル] チアゾールー2-J ベンズアミド $2-rセトキシ-5-プロモーN- \{4-[(1,1-i)]$ チアゾールー2-J ベンズアミド (例 181 (2) の化合物;0.20g, 0.50mmol をアセトニトリル(10ml)に溶かし、N-Jロモスクシンイミド (97.9mg, 0.55mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-N+1 サン:酢酸エチル=3:1) で精製して標題化合物を粗生成物として得た。

[0378]

(2) 5-プロモーN- $\{5-$ プロモー4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールー2-イル $\}$ -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 181) 原料として、2-アセトキシー5-プロモーN- $\{5-$ プロモー4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールー2-イル $\}$ ベンズアミドを用いて例 2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:90.9%(2工程)

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 42 (9H, s), 6. 99 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 61 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 8. 02 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 79 (1H, brs), 12. 00 (1H, brs).

[0379]

例183:化合物番号182の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:22.4%

mp 215℃ (dec.).

 l_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 00 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 61 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7. 97 (1H, d, J=2.4Hz).

[2-rミノー5-プロモー4-(トリフルオロメチル)チアゾール:「ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(Journal of Heterocyclic Chemistry)」, (米国), 1991年, 第28巻, p. 1017参照]

[0380]

例184:化合物番号183の化合物の製造

(1) αープロモーピバロイルアセトニトリル

ピバロイルアセトニトリル(1.00g, 7.99mmol)を四塩化炭素(15mL)に溶かし、N-プロモスクシンイミド(1.42g, 7.99mmol)を加え、15分間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して標題化合物の黄褐色オイル(1.43g,87.9%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 33 (9H, s), 5. 10 (1H, s)

[0381]

以下の実施例において例184(1)の方法が引用されている場合、プロモ化剤としては、N-プロモスクシンイミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

[0382]

(2) 2-アミノー5-シアノー4ー [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール

原料として、αープロモーピバロイルアセトニトリル、及びチオウレアを用いて 例181(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:66.3%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 41 (9H, s), 5. 32 (2H, s)

[0383]

(3) 5-クロローN- |5-シアノー4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル| -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号183) 原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノー5-シアノー4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:63.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 43 (9H, s), 7. 06 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 51 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7. 85 (1H, d, J=2.7Hz), 12. 31 (2H, br).

[0384]

例185:化合物番号184の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノー5-シアノー4ー[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール(例184(2)の化合物)を用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:61.3%

 l_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 43 (9H, s), 7. 00 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 62 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 97 (1H, d, J=2.7Hz), 11. 75 (1H, br), 12. 43 (1H, br).

[0385]

例186:化合物番号185の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ーアミノー5ーメチルチアゾールを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:12.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 33 (3H, s), 6. 91 (1H, d, J=7.6Hz), 7. 26 (1H, s), 7. 54 (1H, d, J=9.6Hz), 8. 03 (1H, d, J=2.8Hz).

[0386]

例187:化合物番号187の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ーアミノー4,5ージメチルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:14.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 18 (3H, s), 2. 22 (3H, s), 6. 89 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 51 (1H, d, J=6. 8Hz), 8. 02 (1H, d, J=2. 8Hz), 13. 23 (1H, brs).

[0387]

例188:化合物番号188の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ーアミノー5ーメチルー4ーフェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:27.7%

mp 243-244 °C.

 1_{H-NMR} (CD₃OD) : δ 2. 47 (3H, s), 6. 92 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 36-7. 41 (1H, m), 7. 44-7. 50 (2H, m), 7. 53 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7Hz), 7. 57-7. 61 (2H, m), 8. 16 (1H, d, J=2. 7Hz).

[2-アミノー5-メチルー4-フェニルチアゾール:「薬学雑誌:ジャーナル・オブ・ザ・ファーマシューティカル・ソサエティ・オブ・ジャパン (Yakugaku Zasshi: Journal of The Pharmaceutical Society of Japan)], 1961年, 第81巻, p. 1456参照]

[0388]

例189:化合物番号189の化合物の製造

原料として、(4-フルオロフェニル)アセトンを用いて例184(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:28.8%(3工程)

(1) α - プロモー (4 - フルオロフェニル) アセトン

- 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 2. 33 (3H, s), 5. 41 (1H, s), 7. 07 (2H, t, J=8. 7Hz), 7. 43 (2H, dd, J=8. 7Hz), 5. 1Hz).
- (2) $2-r \le J-4-y \ne N-5-(4-7N \ne DTz=N) \ne TY-N$ 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 2. 27 (3H, s), 4. 88 (2H, s), 7. 07 (2H, t, J=8. 7Hz), 7. 32 (2H, dd, J=8. 7, 5. 4Hz).
- (3) $5-プロモ-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル) チアゾール-2-イル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号189) <math>1_{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=8.4Hz), 7.33 (2H, t, J=8.7Hz), 7.52-7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=3.0Hz), 12.01-13.65 (2H, br).

[0389]

例190:化合物番号190の化合物の製造

原料として、3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトンを用いて例184(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:39.8%(3工程)

- (1) α \mathcal{I} α α -
- (2) 2ーアミノー4ーメチルー5ー [3ー(トリフルオロメチル)フェニル] チアゾール
- 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 2. 32 (3H, s), 4. 95 (2H, s), 7. 46-7. 56 (3H, m), 7. 59-7. 61 (1H, m).
- (3) $5-プロモーN-\{4-メチルー5-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] チアゾールー<math>2-イル\}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号19$ 0)

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 2. 40 (3 H, s), 6. 97 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7. 59 (1 H, dd, J=8.7, 2. 4 Hz), 7. 71-7. 84 (4 H, m), (2 H, m), 8. 06 (1 H, d, J=2.4 Hz), 12. 09 (1 H, br), 12. 91-13. 63 (1 H, br)

[0390]

例191:化合物番号191の化合物の製造

原料として、2,2-ジメチル-3-ヘキサノンを用いて例184(1)~(3

)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:17.0%(3工程)

(2) 2-アミノー4ー [(1, 1-ジメチル) エチル] <math>-5-エチルチアゾール

 l_{H-NMR} (CDCl₃) : δ 1. 21 (3H, t, J=7.5Hz), 1. 32 (9H, s), 2. 79 (2H, q, J=7.5Hz), 4. 63 (2H, brs).

(3) 5 -プロモ-N- [4 - [(1, 1 - ジメチル) エチル] - 5 <math>-エチルチアゾール-2 -イル] -2 -ヒドロキシベンズアミド (化合物番号191) 1H-NMR (CDC13) : δ 1. 32 (3H, t, J=7.5Hz), 1. 41 (9H, s), 2. 88 (2H, q, J=7.5Hz), 6. 84 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 44 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8 . 05 (1H, d, J=2.7Hz), 11. 46 (2H, br).

[0391]

例192:化合物番号192の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノー4-エチルー5-フェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:17.4%

mp 224-225°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 24 (3H, t, J=7.6Hz), 2. 70 (2H, q, J=7.6Hz), 6. 95 (1H, brd, J=7

. 6 H z), 7. 39-7. 42 (1 H, m), 7. 45-7. 51 (4 H, m), 7. 56 (1 H, b r d, J=8. 0 H z), 8. 06 (1 H, d, J=2. 8 H z), 11. 98 (1 H, b r s).

[0392]

例193:化合物番号193の化合物の製造

原料として、ベンジルイソプロピルケトンを用いて例184(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4. 4% (3工程)

(2) 2-アミノー4-イソプロピルー5-フェニルチアゾール

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 23 (6H, d, J=6.6Hz), 3.

05 (1H, m), 4.94 (2H, s), 7.28-7.41 (5H, m).

(3) 5ープロモーNー(4ーイソプロピルー5ーフェニルチアゾールー2ーイル) -2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号193)

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 26 (6H, d, J=6. 0Hz),

3. 15 (1H, m), 6. 98 (1H, brs), 7. 43-7. 53 (5H

, m), 7.59 (1H, brs), 8.08 (1H, d, J=2.7Hz),

11.90 (1H, brd), 13.33 (1H, brd).

[0393]

例194:化合物番号194の化合物の製造

原料として、1-フェニル-2-ヘキサノンを用いて例184(1)~(3)と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:52.6%(3工程)

(1) α -プロモー1 - フェニルー2 - ヘキサノン

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 0. 85 (3H, t, J=7.2Hz), 1. 19-1. 32 (2H, m), 1, 50-1.60 (2H, m), 2.59 (2H, td, J=7.5, 3.9Hz), 5.44 (1H, s), 7.34-7.45 (5H, m).

(2) 2-アミノー4-ブチルー5-フェニルチアゾール

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 0. 89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.

28-1.41 (2H, m), 1.61-1.71 (2H, m), 2.56-2 .61 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.25-7.40 (5H, m)

(3) 5ープロモーNー(4ープチルー5ーフェニルチアゾールー2ーイル) - 2ーヒドロキシベンズアミド(化合物番号194)

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 0. 85 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 23-1. 35 (2H, m), 1. 59-1. 69 (2H, m), 2. 70 (2H, t, J=7. 2Hz), 6. 96 (1H, d, J=6. 9Hz), 7. 39-7. 59 (6H, m), 8. 07 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 93 (1H, br), 13. 18-13. 59 (1H, br).

[0394]

例195:化合物番号195の化合物の製造

(1) 4-プロモー2, 2, 6, 6-テトラメチルー3, 5-ヘプタンジオン [$\alpha-$ プロモージピバロイルメタン]

2, 2, 6, 6-テトラメチルー3, 5-ヘプタンジオン(ジピバロイルメタン; 1. 00 g, 5. 42 mm o 1)を四塩化炭素(10 mL)に溶かし、N-ブロモスクシンイミド(96 5. 8 m g, 5. 42 mm o 1)を加え、2 時間加熱 還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して、標題化合物の白色結晶(1. 42 g, 定量的)を得た。

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC13) : δ 1. 27 (18H, s), 5. 67 (1H, s).

[0395]

以下の実施例において例195(1)の方法が引用されている場合、プロモ化剤としては、N-プロモスクシンイミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

[0396]

(2) 2-アミノー4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール

4-プロモ-2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン (α-ブ

ロモージピバロイルメタン; 1. 42g, 5. 40mmol)、チオウレア(451.8mg, 5.94mmol)、エタノール(15mL)の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化(ジクロロメタン/ヘキサン)して標題化合物の白色結晶(1.23g,94.5%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 26 (9H, s), 1. 29 (9H, s), 5. 03 (2H, s).

[0397]

(3) $5-\rho$ ロローNー 4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾールー2ーイル<math>1-2-ビドロキシベンズアミド (化合物番号 195)

 $5-クロロサリチル酸(143.6mg,0.83mmol)、2-アミノー4ー[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール(200.0mg,0.83mmol)、三塩化リン(40<math>\mu$ l、0.46mmol)、クロロベンゼン(4mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-n+1ン:酢酸エチル=3:1)で精製して標題化合物の白色粉末(159.1mg,48.4%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 1. 33 (9H, s), 1. 35 (9H, s), 6. 99 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 43 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 7Hz), 10. 52 (2H, br).

[0398]

以下の実施例において例195(3)の方法が引用されている場合、酸ハロゲン 化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベン ゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

[0399]

例196:化合物番号196の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2-アミノー4-[(1, 1-ジメチル)エチル] -5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル] チアゾール(例 1 9 5 (2) の化合物)を用いて例 1 9 5 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:23.8%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 1. 33 (9H, s), 1. 35 (9H, s), 6. 94 (1H, d, J=8, 7Hz), 7. 55 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1Hz), 7. 85 (1H, d, J=2. 1Hz), 10. 51 (2H, br).

[0400]

例197:化合物番号197の化合物の製造

原料として、ピバロイル酢酸 エチルエステルを用いて例195(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:45.7%(3工程)

(1) αープロモーピバロイル酢酸 エチルエステル

 l_{H-NMR} (CDCl₃) : δ 1. 28 (9H, s), 1. 29 (3H, t, J=7. 2Hz), 4. 26 (2H, q, J=7. 2Hz), 5. 24 (1H, s).

(2) 2-アミノー4- [(1 , 1-ジメチル) エチル] チアゾールー5-カルボン酸 エチルエステル

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 1. 32 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 43 (9H, s), 4. 24 (2H, q, J=7. 2Hz), 5. 18 (2H, s).

(3) 2-(5-プロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノー4-[(1, 1-3)] エチルエステル(化合物番号197)

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 30 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 44 (9H, s), 4. 27 (2H, q, J=6. 9Hz), 7. 00 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 63 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz)

, 8. 02 (1H, d, J=2.4Hz), 11. 80 (1H, br), 12. 12 (1H, br).

[0401]

例198:化合物番号198の化合物の製造

(1) 2-アミノー5-プロモー4ー [<math>(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール

2-アミノー4-[(1,1-ジメチル) エチル] チアゾール (例181(1) の化合物; 0.87g,5.6 mmol) を四塩化炭素 (9 mL) に溶かし、N ープロモスクシンイミド (1.00g,5.6 mmol) を加え、室温で1時間 攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧 留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) で精製して標題化合物の黄灰色粉末 (1.23g,93.7%) を得た。

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC1₃) : δ 1. 39 (9H, s), 4. 81 (2H, br s).

[0402]

(2) 2-アミノー4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-ピペリジノチア ゾール

 $2-アミノ-5-プロモー4-[(1,1-ジメチル) エチル] チアゾール(0.10g,0.42mmol)、ピペリジン(0.1mL)、炭酸カリウム(0.20g)、アセトニトリル(4mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(<math>n-\wedge$ キサン:酢酸エチル=2:1)で精製して標題化合物の黄色結晶(80.7mg,79.3%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 1. 32 (9H, s), 1. 64 (4H, t, J=5. 7Hz), 1. 71-1. 77 (2H, m), 2. 35 (2H, brs), 2. 99 (2H, brs), 4. 68 (2H, s).

[0403]

1

以下の実施例において例198(2)の製造法が引用されている場合、塩基としては、炭酸ナトリウム等の塩基を用いた。また、反応溶媒としては、アセトニトリル等の溶媒を用いた。

[0404]

(3) $2-rセトキシ-5-プロモ-N- \{4-[(1,1-ジメチル) エチル]$ $-5-ピペリジノチアゾール-2-イル\}$ ベンズアミド アルゴン雰囲気下、 $2-rセトキシ-5-プロモ安息香酸(90.3 mg,0.35 mmo1)、<math>2-rミノ-4-[(1,1-ジメチル) エチル]-5-ピペリジノチアゾール(80.7 mg,0.34 mmo1)、ピリジン(0.1 mL)、テトラヒドロフラン(3 mL)の混合物にオキシ塩化リン(46 <math>\mu$ 1,0.50 mmo1)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2 N塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-c+サン:酢酸エチル=3:1)で精製して標題化合物の粗生成物(84.3 mg)を得た。

[0405]

以下の実施例において例198(3)の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

[0406]

酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の白色粉末(54.1 mg,36.3%;2工程)を得た。

 $^{1}H-NMR$ (CDC13): δ 1. 41 (9H, s), 1. 56 (2H, br s), 1. 67-1. 74 (4H, m), 2. 79 (4H, brs), 6. 85 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 45 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4Hz), 8. 06 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 70 (2H, br).

[0407]

以下の実施例において例198(4)の製造法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

[0408]

例199:化合物番号199の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-プロモー4-[(1,1-ジメチル) エチル] チアゾール (例 <math>198(1) の化合物)、及びモルホリンを用いて例 198(2) ~ (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:17.1%

(2) 2-アミノー4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-モルホリノチア ゾール

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC1₃) : δ 1. 33 (9H, s), 2. 76 (4H, brs), 3. 79 (4H, brs), 4. 66 (2H, s).

(3) $2-アセトキシー 5-プロモーN- <math>\{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-モルホリノチアゾールー2-イル ベンズアミド$

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5 -プロモ-N- |4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5 -モルホリ Jチアゾール-2 -イル|-2 -ヒドロキシベンズアミド (化合物番号199) |-1H-NMR (CDC13) : δ 1. 24 (9H, s), 2. 89 (4H, dd, J=4. 8, 4. 2Hz), 3. 83 (4H, dd, J=4. 5, 4. 2Hz), 6. 89 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 49 (1H, dd, J=9.

0, 2. 4 H z), 7. 98 (1H, d, J = 2. 1 H z), 11. 20 (2H, br).

[0409]

例200:化合物番号200の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-プロモー4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール(例 198(1) の化合物)、及び4-メチルピペラジンを用いて例 $198(2)\sim(4)$ と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノー4-[(1, 1-ジメチル) エチル] <math>-5-(4-メチルピ ペラジン-1-イル) チアゾール

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 25 (9H, s), 2. 12 (2H, brs), 2. 19 (3H, s), 2. 57 (2H, brs), 2. 72 (4H, brs), 6. 51 (2H, s).

(3) $2-アセトキシーN-{4-[(1,1-ジメチル) エチル]-5-(4-1) エチルピペラジンー1ーイル チアゾールー2ーイル ベンズアミド 粗生成物のまま次反応に用いた。$

(4) 5-プロモ-N- $\{4-$ [(1, 1-ジメチル) エチル] -5-(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル $\{-$ 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 200)

 1_{H-NMR} (CD₃OD) : δ 1. 41 (9H, s), 2. 55 (3H, s), 2. 87 (4H, brs), 3. 03 (4H, brs), 6. 88 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 49 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 8. 11 (1H, d, J=2. 7Hz).

[0410]

例201:化合物番号201の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-プロモー4-[(1,1-ジメチル) エチル] チアゾール(例198(1)の化合物)、及び<math>4-フェニルピペラジンを用いて例198(2)~(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノー4-[(1, 1-ジメチル) エチル] <math>-5-(4-フェニル ピペラジン-1-イル) チアゾール

1H-NMR (CDC13): δ 1. 34 (9H, s), 2. 80 (2H, brs), 3. 03 (4H, brs), 3. 55 (2H, brs), 4. 69 (2H, s), 6. 88 (1H, tt, J=7. 2, 1. 2Hz), 6. 95 (2H, dd, J=9. 0, 1. 2Hz), 7. 28 (2H, dd, J=8. 7, 7. 2Hz).

(3) $2-rセトキシー5-プロモーN- <math>\{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-(4-フェニルピペラジン-1-イル) チアゾールー<math>2-イル$ ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5 -プロモ-N- $\{4$ - [(1 , 1 -ジメチル) エチル] - 5 - (4 -フェニルピペラジン-1 -イル) チアゾール-2 -イル $\}$ -2 -ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 201)

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 39 (9H, s), 2. 97 (4H, s), 3. 30 (4H, s), 6. 82 (1H, t, J=7. 5Hz), 6. 9 7 (2H, brs), 6. 99 (2H, t, J=7. 5Hz), 7. 58 (1H, brs), 8. 05 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 69 (1H, brs), 11. 82 (1H, brs).

[0411]

例202:化合物番号202の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ーアミノー4ーフェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:16.0%

mp 239℃ (dec.).

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 2 (1 H, d, J=8. 4 H z) , 7. 3 4 (1 H, t, J=7. 6 H z) , 7. 4 4 (2 H, t, J=7. 6 H z) , 7. 6 2 (1 H, d d, J=8. 4, 2. 8 H z) , 7. 6 7 (1 H, s) , 7. 9 2 (2 H, d, J=7. 2 H z) , 8. 0 8 (1 H, d, J=2)

.8Hz), 11.88 (1H, brs), 12.05 (1H, brs).

例203:化合物番号203の化合物の製造

(1) $\{2-[(5-プロモー2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] -4-フェニルチアゾール-5-イル 酢酸 メチルエステル$

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ーアミノー4ーフェニルチアゾール -5ー酢酸 メチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題 化合物を得た。

収率:32.1%

mp 288. 5-229. 5°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 66 (3H, s), 3. 95 (2H, s), 6. 99 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 42 (1H, d, J=6. 0Hz), 7. 48 (2H, brt, J=7. 6Hz), 7. 56-7. 61 (3H, m), 8. 07 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 85 (1H, brs), 11. 98 (1H, brs).

[0413]

(2) {2-[(5-プロモー2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] -4-フェニルチアゾール-5-イル 酢酸(化合物番号203)

 $[2-[(5-プロモー2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチア ゾールー5ーイル]酢酸 メチルエステル(<math>75\,\mathrm{mg}$, $0.17\,\mathrm{mmol}$)をメタノール($5\,\mathrm{mL}$)に溶解し、 $2\,\mathrm{規定水酸化ナトリウム}$ ($0.5\,\mathrm{mL}$, $1\,\mathrm{mmol}$)を添加し、次いで室温で $12\,\mathrm{時間攪拌}$ した。反応混合物を $2\,\mathrm{規定塩酸}$ にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-n+サンー酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の淡黄白色結晶($56\,\mathrm{mg}$, 77.3%)を得た。

mp 284-286 °C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 3.84 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.8Hz), 7.42 (1H, d, J=6.8Hz), 7.49 (

2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.58 - 7.61 (3 H, m), 8.07 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 12.25 (H, brs).

[0414]

例204:化合物番号204の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノー4, 5-ジフェニルチア ゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:25.9%

mp 262-263 °C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 02 (1H, d, J=8. 1Hz) , 7. 34-7. 47 (10H, m), 7. 63 (1H, d, J=6. 9Hz) , 8. 08 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 88 (1H, brs), 12 . 08 (1H, brs).

[2-アミノー4, 5-ジフェニルチアゾール: 「日本化学雑誌 (Nihon Kagaku Zasshi)」, 1962年, 第83巻, p. 209参照]

[0415]

例205:化合物番号205の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ーアミノー4ーペンジルー5ーフェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:28.1%

mp 198-200°C.

1H-NMR (DMSO-d₆): 8 4.08(2H, s), 6.95(1H, d, J=8.8Hz), 7.15-7.22(3H, m), 7.30(2H, t, J=7.6Hz), 7.38-7.43(1H, m), 7.47(4H, d, J=4.4Hz), 7.57(1H, brd, J=8.8Hz), 8.05(1H, d, J=2.4Hz), 11.98(1H, brs).

[2-アミノー4ーベンジルー5ーフェニルチアゾール:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン(Chemical and Pharmaceutical Bullet in) 」, 1962年, 第10巻, p. 376参照]

[0416]

例206:化合物番号206の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ーアミノー5ーフェニルー4ー(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標 顕化合物を得た。

収率:33.2%

mp 250°C (dec.). $^{1}H-NMR$ (DMSO-d6): δ 7.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.02 (1H, d, J=2.8Hz), 12.38 (1H, brs).

[0417]

例207:化合物番号207の化合物の製造

原料として、1-フェニル-1,3-ブタンジオンを用いて例195(1)~(

3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:8.9%(3工程)

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 2. 46 (3H, s), 5. 62 (1H, s), 7. 48-7. 54 (2H, m), 7. 64 (1H, tt, J=7. 5, 2. 1Hz), 7. 97-8. 01 (2H, m).

(2) 2-アミノ-5-アセチル-4-フェニルチアゾール

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 18 (3H, s), 7. 50-7. 5 5 (2H, m), 7. 59-7. 68 (3H, m), 8. 69 (2H, brs)

(3) 5-ブロモーN-(5-アセチルー4-フェニルチアゾールー2-イル) -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号207)

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 2. 44 (3H, s), 6. 99 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 55-7. 71 (4H, m), 7. 76-7. 80 (2H, m), 8. 01 (1H, d, J=2. 4Hz), 12. 36 (2H, br).

[0418]

例208:化合物番号208の化合物の製造

原料として、1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオンを用いて例195(

1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.7%

(1) αープロモー1, 3ージフェニルー1, 3ープロパンジオン

 $^{1}H-NMR$ (CDC13) : δ 6. 55 (1H, s), 7. 45-7. 50 (4H, m), 7. 61 (2H, tt, J=7. 2, 2. 1Hz), 7. 98-8.

(2) 2-アミノー5-ベンゾイルー4-フェニルチアゾール

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04-7. 18 (5H, m), 7. 2 2-7. 32 (3H, m), 7. 35-7. 38 (2H, m), 8. 02 (2H, s).

(3) 5-プロモーN-(5-ベンゾイルー4-フェニルチアゾールー2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号208)

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 03 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 17-7. 30 (5H, m), 7. 39-7. 47 (3H, m), 7. 57-7. 60 (2H, m), 7. 64 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8. 05 (1H, d, J=2.4Hz), 11. 82 (1H, brs), 12. 35 (1H, brs).

[0419]

例209:化合物番号210の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノー4-フェニルチアゾール -5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 195 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:69.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 2 2 (3 H, t, J=7. 5 Hz), 4. 2 1 (2 H, q, J=7. 5 Hz), 7. 0 7 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 4 3-7. 4 7 (3 H, m), 7. 5 3 (1 H, dd, J=8. 7, 2

. 4 Hz), 7. 70-7. 74 (2 H, m), 7. 92 (1 H, d, J=3. 0 Hz), 11. 88 (1 H, br), 12. 29 (1 H, brs).

[0420]

例210:化合物番号209の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2-アミノー4-フェニルチアゾール -5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い 、標題化合物を得た。

収率:28.6%

mp 197-199°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 21 (3H, t, J=6.8Hz), 4. 20 (2H, q, J=6.8Hz), 7. 01 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 43-7. 48 (3H, m), 7. 63 (1H, dd, J=8.8Hz), 7. 70-7. 72 (2H, m), 8. 04 (1H, d, J=2.4Hz), 12. 33 (1H, brs).

[0421]

例211:化合物番号211の化合物の製造

原料として、ペンタフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルを用いて例195(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:40.0%(3工程)

- (2) 2-アミノー4- (ペンタフルオロフェニル) チアゾールー5-カルボン 酸 エチルエステル

 l_{H-NMR} (CDCl₃) : δ 1. 23 (3H, t, J=7. 2Hz), 4. 21 (2H, q, J=7. 2Hz), 5. 41 (2H, s).

(3) 2 - (5 - $\overline{)}$ $\overline{)}$

), 7. 64 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 90 (1H, d, J=3. 0Hz), 11. 92 (1H, br), 12. 58 (1H, br).
[0422]

例212:化合物番号212の化合物の製造

(1) 2-(5-プロモー2-ヒドロキシベンゾイル) アミノー4-フェニルチ アゾール-5-カルボン酸

2- (5-プロモー2-ヒドロキシベンゾイル) アミノー4-フェニルチアゾールー5-カルボン酸エチルエステル (化合物番号209) を用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:67.0%

[0423]

(2) [2-(5-7)ロモー2-ヒドロキシベンゾイル)アミノー4-フェニルチアゾールー5-イル]-Nーメチルカルボキサミド(化合物番号212)2-(5-7)ロモー2-ヒドロキシベンゾイル)アミノー4-フェニルチアゾールー5-カルボン酸(0.20g, 0.48mmol)、メチルアミン 40%メタノール溶液(0.2ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物(96.7mg、0.72mmol)、WSC・HCl(137.2mg, 0.72mmol)、テトラヒドロフラン(15mL)の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、結晶化(ジクロロメタン/n-ヘキサン)して標題化合物の白色粉末(87.9mg, 42.6%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 70 (3H, d, J=4.5Hz), 7. 02 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 40-7.48 (3H, m), 7

. 63 (1 H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.68-7.71 (2 H, m), 8.06 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.16 (1 H, t, J=4.5 Hz), 11.88 (1 H, br), 12.15 (1 H, brs).

[0424]

以下の実施例において例212(2)の方法が引用されている場合、脱水縮合剤 としては、WSC・HC1、及び1ーヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を用 いた。また、反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

[0425]

例213:化合物番号213の化合物の製造

原料として、2-(5-プロモー2-ヒドロキシベンゾイル) アミノー4ーフェニルチアゾール-5-カルボン酸(例212(1)の化合物)、及びエチルアミンの70%水溶液を用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:62.5%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 1. 05 (3H, t, J=6.9Hz), 3. 15-3. 24 (2H, m), 7. 02 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 40-7. 47 (3H, m), 7. 63 (1H, dd, J=8.7, 3. 0Hz), 7. 69-7. 72 (2H, m), 8. 06 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 20 (1H, t, J=5.4Hz), 11. 84 (1H, br), 12. 14 (1H, brs).

[0426]

例214:化合物番号214の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノー4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸(例212(1)の化合物)、及びイソプロピルアミンを用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:23.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 07 (6H, d, J=6.3Hz), 4. 02 (1H, m), 7. 02 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 40-7 . 52 (3H, m), 7. 64 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.

69-7.73 (2 H, m), 8.06 (1 H, d, J=2.7 Hz), 11. 89 (1 H, br), 12.14 (1 H, brs).

[0427]

例215:化合物番号215の化合物の製造

原料として、2-(5-プロモー2-ヒドロキシベンゾイル)アミノー4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸(例212(1)の化合物)、及び2-フェネチルアミンを用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:62.2%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 78 (2H, t, J=7.5Hz), 3. 43 (2H, q, J=7.5Hz), 7. 02 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 19-7. 24 (3H, m), 7. 27-7. 33 (2H, m), 7. 39-7. 41 (3H, m), 7. 61-7. 65 (3H, m), 8. 06 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 25 (1H, t, J=6.0Hz), 11. 85 (1H, brs), 12. 15 (1H, brs).

[0428]

例216:化合物番号216の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノー4-(トリフルオロメチル) チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:88.7%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 32 (3H, t, J=7. 2Hz), 4. 33 (2H, q, J=7. 2Hz), 7. 01 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 63 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 98 (1H, d, J=2. 4Hz), 12. 64 (1H, br).

[0429]

例217:化合物番号217の化合物の製造

原料として、 $5-クロロ-N-\{4-[(1,1-ジメチル) エチル]-5-[(2,2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール<math>-2-$ イル $\}-2-$ ビドロキシベンズアミド (化合物番号 195)、及びアセチルクロリドを用いて例 96 と同

様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:65.3%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 1. 32 (9H, s), 1. 33 (9H, s), 2. 46 (3H, s), 7. 22 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 56 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 05 (1H, d, J=2. 7Hz), 9. 82 (1H, brs).

[0430]

例218:化合物番号218の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:61.7%

mp 207-208℃.

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 23 (3H, t, J=7. 2Hz), 4. 22 (2H, q, J=7. 2Hz), 7. 16 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 36 (1H, t, J=7. 5Hz), 7. 45-7. 50 (5H, m), 7. 69-7. 76 (4H, m), 7. 85 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 31 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 73 (1H, brs), 12. 60 (1H, brs).

[4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸: 「テトラヘドロン (Tetrahedro n)」, 1997年, 第53巻, p. 11437参照]

[0431]

例219:化合物番号219の化合物の製造

原料として、(4'-フルオロー4ーヒドロキシビフェニル)-3ーカルボン酸及び2-アミノー4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:62.7%

mp 237-238℃.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 22 (3H, t, J=7. 2Hz)

, 4. 21 (2H, q, J=7. 2Hz), 7. 13 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 28 (2H, t, J=8. 8Hz), 7. 44-7. 45 (3H, m), 7. 71-7. 75 (4H, m), 7. 81 (1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 8. 27 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 67 (1H, brs), 12. 58 (1H, brs).

[(4'-フルオロー4ーヒドロキシビフェニル)-3ーカルボン酸: 「テトラヘドロン (Tetrahedron)」, 1997年, 第53巻, p. 11437参照]

[0432]

例220:化合物番号220の化合物の製造

原料として、(2', 4'-ジフルオロー4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノー4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.6%

mp 206-207°C.

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (DMSO-d_6) \; : \; \delta \quad 1. \; 2\; 2 \; (3\; H, \quad t \; , \; J=7. \; 2\; H\; z) \\ , \; 4. \; 2\; 2 \; (2\; H, \; q, \; J=7, \; 2\; H\; z) \; , \; 7. \; 1\; 7 \; (1\; H, \; d, \; J=9. \; 0 \\ H\; z) \; , \; 7. \; 2\; 1 \; (1\; H, \; t\; d, \; J=8. \; 7, \; 2. \; 4\; H\; z) \; , \; 7. \; 3\; 8 \; (1\; H, \; d\; d\; d, \; J=1\; 1. \; 7, \; 9. \; 3, \; 2. \; 4\; H\; z) \; , \; 7. \; 4\; 4\; -7. \; 4\; 6 \; (3\; H, \; m) \; , \; 7. \; 6\; 0\; -7. \; 7\; 5 \; (4\; H, \; m) \; , \; 8. \; 1\; 3\; -8. \; 1\; 4 \; (1\; H, \; m) \; , \; 1\; 1. \; 8\; 6 \; (1\; H, \; b\; r\; s) \; , \; 1\; 2. \; 4\; 6 \; (1\; H, \; b\; r\; s) \; . \end{array}$

[0433]

例221:化合物番号221の化合物の製造

(1) [4-ヒドロキシー4'- (トリフルオロメチル) ビフェニル] -3-カ ルボン酸

5-プロモサリチル酸(500~mg, 2.30~mmo1)、ジヒドロキシー4-(トリフルオロメチル)フェニルボラン(488mg, 2.57mmo1)、酢酸パラジウム(10mg, 0.040mmo1)及び1M 炭酸ナトリウム(7mL)の混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して無色液体(563mg)を得た。これをメタノール(10mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム(<math>3mL)を添加し、次いで60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル圏を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を<math>n-ヘキサンージクロルメタンで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶(458mg, 70.4%)を得た。mp185℃(dec.).

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 09 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 77 (2H, d, J=8.0Hz), 7. 85 (2H, d, J=8.0Hz), 7. 90 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8. 10 (1H, d, J=2.4Hz), 11. 80 (1H, brs).

[0434]

(2) $2-\{[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル) ビフェニル] -3-カルボニル アミノー4-フェニルチアゾールー<math>5-カルボン酸$ エチルエステル (化合物番号221)

原料として、 [4-ヒドロキシー4'-(トリフルオロメチル) ビフェニル] ー 3-カルボン酸、及び2-アミノー4-フェニルチアゾールー5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率:41.7%

mp 236-237°C.

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (\text{DMSO-d6}) \; : \; \delta \quad 1. \; 2\; 2 \; (3\; H, \quad t \; , \; J=7. \; 2\; H\; z) \\ , \; 4. \; 2\; 1 \; (2\; H, \; q \; , \; J=7. \; 2\; H\; z) \; , \; 7. \; 1\; 8 \; (1\; H, \; d \; , \; J=8. \; 8 \\ H\; z) \; , \; 7. \; 4\; 4-7. \; 4\; 5 \; (3\; H, \; m) \; , \; 7. \; 7\; 2-7. \; 7\; 4 \; (2\; H, \; m) \\ , \; 7. \; 8\; 1 \; (2\; H, \; d \; , \; J=8. \; 4\; H\; z) \; , \; 7. \; 9\; 1 \; (1\; H, \; d\; d \; , \; J=8. \; 8 \\ , \; 2. \; 4\; H\; z) \; , \; 7. \; 9\; 3 \; (2\; H, \; d \; , \; J=8.4 H\; z) \; , \; 8. \; 3\; 6 \; (1H, \; d \; , \; d \; , \; d \;) \\ \end{array}$

J = 2.4Hz), 11.78 (1H, brs), 12.62 (1H, brs). [0435]

例222:化合物番号222の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(1-ピロリル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:55.0%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 1. 22 (3H, t, J=7.2Hz), 4. 22 (2H, q, J=7.2Hz), 6. 26 (2H, t, J=2.1Hz), 7. 13 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 32 (2H, t, J=2.1Hz), 7. 43-7. 47 (3H, m), 7. 70-7. 75 (3H, m), 8. 09 (1H, d, J=2.7Hz), 11. 58 (1H, brs), 12. 55 (1H, brs).

[0436]

例223:化合物番号223の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル) 安息香酸

5ープロモサリチル酸(500mg, 2.30mmol)、を1,2ージメトキシエタン(5mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(80mg, 0.07mmol)を添加、室温で10分間攪拌した。次いでジヒドロキシー2ーチエニルボラン(324mg, 2.53mmol)及び1M炭酸ナトリウム(7mL)を添加し2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーへキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して黄色液体(277mg)を得た。これをメタノール(5mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム(1.5mL)を添加し、次いで60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸け酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-へキサン-ジクロルメタンで晶析して標題化合物の白色結晶 $(58\,\mathrm{mg},\ 1\ 1.\ 5\%)$ を得た。 $1H-NMR(DMSO-d_6):\delta$ 6. $95(1\,\mathrm{H},\ d,\ J=8.\ 8\,\mathrm{H}\,z),\ 7.\ 0$ $9(1\,\mathrm{H},\ d\,d,\ J=4.\ 8,\ 3.\ 6\,\mathrm{H}\,z),\ 7.\ 3\,7(1\,\mathrm{H},\ d\,d,\ J=4.\ 0,\ 1.\ 2\,\mathrm{H}\,z),\ 7.\ 4\,5(1\,\mathrm{H},\ d\,d,\ J=5.\ 2,\ 1.\ 2\,\mathrm{H}\,z),\ 7.\ 7\,4(1\,\mathrm{H}\,d\,d,\ J=8.\ 8,\ 2.\ 8\,\mathrm{H}\,z),\ 7.\ 9\,6(1\,\mathrm{H},\ d,\ J=2.\ 8\,\mathrm{H}\,z).$

[0437]

(2) 2-[2-ヒドロキシ-5-(2-チェニル) ベンゾイル] アミノー4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 223) 原料として、2-ヒドロキシ-5-(2-チェニル) 安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 195(3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:58.2%

mp 213-214 °C.

 $1H-NMR(DMSO-d_6)$: δ 1. 22(3H, t, J=7. 2Hz), 4. 2 1(2H, q, J=7. 2Hz), 7. 10(1H, d, J=9. 2Hz), 7. 12 (1H, dd, J=4. 8, 3. 6Hz), 7. 44-7. 46(4H, m), 7. 50(1H, dd, J=4. 8, 1. 2Hz), 7. 71-7. 74(2H, m), 7. 79(1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 8. 21(1H, d, J=2. 4Hz), 11. 78(1H, brs), 12. 44(1H, brs).

[0438]

例301:化合物番号301の化合物の製造

(1) $5-クロロ-2-メトキシ-\beta-フェニルスチレン$

2-プロモー4-クロロアニソール($300\,\mathrm{mg}$, $1.4\,\mathrm{mmol}$)、スチレン($211\,\mathrm{mg}$, $2\,\mathrm{mmol}$)、トリエチルアミン($13\,\mu$ L, $0.1\,\mathrm{mmol}$)、トリフェニルフォスフィン($50\,\mathrm{mg}$, $1.9\,\mathrm{mmol}$)のアセトニトリル($6\,\mathrm{mL}$)溶液に酢酸パラジウム($21\,\mathrm{mg}$, $7\,\mathrm{mol}$ %)を加え、アルゴン雰囲気下、 $8\,\mathrm{時間加熱環流した}$ 。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル($15\,\mathrm{mL}$)で希釈し、 $2\,\mathrm{規定塩酸}$ 、水、飽和食塩水

で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(118mg, 35.6%)を得た。 1H-NMR (CDC13): る 3.85 (3H, s), 6.80 (1H, d, J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=16.8Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.20-7.42 (4H, m), 7.5 1-7.55 (3H, m).

[0439]

(2) 4-クロロー2-スチリルフェノール (化合物番号301)

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 4. 95 (1H, brs), 6. 74 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 09 (1H, dd, =8. 7, 2. 4Hz), 7. 10 (1H, d, J=16. 2Hz), 7. 28-7. 39 (4H, m), 7. 49-7. 54 (3H, m).

[0440]

例302:化合物番号302の化合物の製造

- (1) (S) -2-アミノ-3-フェニル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオンアミド
- 3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(0.20g,0.87mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン(254.8mg,0.96mmol)、三塩化リン(40μL,0.46mmol)、トルエン(4mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、80℃で1.5時間攪拌した

。反応混合物を室温まで冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の黄白色粉末(333.7mg,92.9%)を得た

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 13 (1H, dd, J=13. 8, 8 . 1Hz), 3. 29 (1H, dd, J=13. 8, 6. 0Hz), 4. 37 (1H, s), 7. 25-7. 38 (5H, m), 7. 86 (1H, s), 8. 3 0 (2H, s), 8. 48 (3H, s), 11. 95 (1H, s).

[0441]

以下の実施例において例302(1)の方法が引用されている場合、酸ハロゲン 化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、トルエン、モノ クロロベンゼン等の溶媒を用いた。

[0442]

(2) (S) -2-rセトキシー $5-\rho$ ロローN-(2-rェニルー $1-\{[3,5-r],5-r$ ス(トリアルオロメチル) フェニル[] カルバモイル[] エチル[] ベンズアミド

2-rセトキシ $-5-\rho$ ロロ安息香酸(104 mg,0.48 mmo 1)、(S) -2-rミノ-3-rェニル-N-[3,5-r]ス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオンアミド(0.20 g,0.48 mmo 1)、1-rドロキシベンゾトリアゾール(71.4 mg,0.53 mmo 1)のN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)溶液に、W S C · H C 1(184 mg,0.96 mmo 1)を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-0キサン:酢酸エチル=3:1-2:1)で精製して、標題化合物の白色結晶(141.4 mg,51.4%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 05 (3H, s), 3. 04 (1H, dd, J=13. 8, 9. 9Hz), 3. 19 (1H, dd. J=13. 8, 4

. $8 \, \text{Hz}$), 4. $7 \, 3 - 4$. $8 \, 1$ (1 H, m), 7. $2 \, 2 - 7$. $3 \, 5$ (6 H, m), 7. $5 \, 4$ (1 H, d, J = 2. $4 \, \text{Hz}$), 7. $6 \, 0$ (1 H, d d, J = 8. 7, 2. $4 \, \text{Hz}$), 7. $8 \, 1$ (1 H, s), 8. $2 \, 7$ (2 H, s), 8. $9 \, 1$ (1 H, d, J = 7. $8 \, \text{Hz}$), 10. $8 \, 1$ (1 H, s).

[0443]

以下の実施例において例302(2)の方法が引用されている場合、脱水縮合剤としては、WSC・HCl、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いた。また、反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒を用いた。

[0444]

- (3) (S) -5-クロロー2-ヒドロキシ-N-(2-フェニルー1- 1[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル エチル ベンズアミド(化合物番号302)
- (S) -2-rセトキシー $5-\rho$ ロローNー(2-rエニルー $1-\sqrt{3}$, 5-rピス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル エチル)ベンズアミド(141.4mg, 0.25mmol)のメタノール/テトラヒドロフラン(2mL+2mL)混合溶液に5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.2mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/イソプロピルエーテル/n-nキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末(74.4mg, 56.8%)を得た

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 13 (1 H, dd, J=13. 8, 9 . 0 Hz), 3. 26 (1 H, dd, J=14. 1, 4. 8 Hz), 4. 85-4. 92 (1 H, m), 6. 95 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 19-7. 23 (1 H, m), 7. 26-7. 31 (4 H, m), 7. 45 (1 H, dd, J=8. 7, 2. 4 Hz), 7. 81 (1 H, s), 7. 97 (1 H, d, J=2. 4 Hz), 8. 26 (2 H, s), 9. 12 (1 H, d, J=7. 2 Hz), 10. 89 (1 H, s), 12. 01 (1 H, s).

[0445]

以下の実施例において例302(3)の方法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

[0446]

例303:化合物番号303の化合物の製造

(1) [1-(1]3,5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] アミノトカルボニル) メチル] カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル 3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリン(0.20g,0.87mmol) のテトラヒドロフラン(4mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、N-(tertープトキシカルボニル) グリシン(183.5mg,1.05mmol)、トリエチルアミン(0.25mL,1.79mmol)を加え、氷浴で冷却後、オキシ塩化リン(96 μ L,1.05mmol)を加え、窓温で5時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-へキサン:酢酸エチル=2:1→3:2) で精製して、標題化合物の白色結晶(101.9mg,30.3%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 1. 49 (9H, s), 3. 99 (2H, d, J=6.0Hz), 5. 37 (1H, t, J=6.0Hz), 7. 57 (1H, s), 8. 00 (2H, s), 9. 06 (1H, brs).

[0447]

(2) 2-rミノーN-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセト アミド塩酸塩

 $[1-(\{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ\}カルボニル)メチル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル(101.9mg,0.26mmol)に4規定塩酸・酢酸エチル溶液(1mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に<math>n-$ ヘキサン(15mL)を加え、析出した白色固体を濾取して、標題化合物の白色粉末(80.8mg,96.4%)を得た。

 1_{H-NMR} (CD₃OD) : δ 3. 89 (2H, s), 7. 71 (1H, s), 8. 22 (2H, s).

[0448]

(3) 2-アセトキシー5-クロローN-(| [3, 5-ピス(トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル メチル) ベンズアミド
2-アセトキシー5-クロロ安息香酸(59.1mg, 0.28mmol)、2-アミノーN-[3, 5-ピス(トリフルオロメチル) フェニル]アセトアミド塩酸塩(80.8mg, 0.25mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37.2mg, 0.28mmol)のN, Nジメチルホルムアミド(3mL)溶液にWSC・HCl(95.9mg, 0.5mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2→1:1)で精製して、標題化合物の白色結晶(83.7mg,69.3%)を得た。

1H-NMR (CDC13): δ 2. 40 (3H, s), 4. 40 (2H, d, J=5.4Hz), 7. 17 (1H, d. J=8.4Hz), 7. 40 (1H, t, J=5.4Hz), 7. 53 (1H, dd, J=8.4, 2. 4Hz), 7. 62 (1H, s), 7. 82 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 19 (2H, s), 9. 20 (1H, s).

[0449]

(4) $5-\rho$ ロロー2-ヒドロキシーN-($\{[3,5-$ ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル $\}$ メチル)ベンズアミド(化合物番号 30 3) 2-アセトキシー5-クロローN-($\{[3,5-$ ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル $\}$ メチル)ベンズアミド(83.7 mg, 0.17 mm o 1)のメタノール/テトラヒドロフラン(2 mL + 1 mL)溶液に、5 規定水酸化ナトリウム水溶液(0.1 mL)を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリ

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 4. 18 (2H, d, J=5. 4Hz), 7. 00 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 47 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7Hz), 7. 80 (1H, s), 7. 96 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 27 (2H, s), 9. 25 (1H, t, J=5. 4Hz), 10. 78 (1H, s), 12. 14 (1H, s).

[0450]

例304:化合物番号304の化合物の製造

(1) 5ークロロサリチルヒドラジド

5-2000-2-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル(0.50g, 2.7mmo1)、ヒドラジン一水和物(0.3mL, 6.2mmo1)、エタノール(5mL)の混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、n-2キサンを加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物の白色結晶(395.9mmo1)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 90 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 38 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 85 (1H, d, J=8.7Hz), 10. 23 (brs).

[0451]

(2) 5-クロロサリチル酸 [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジリデン] ヒドラジド(化合物番号304)

5-クロロサリチルヒドラジド(2 1 3 . 9 m g 1 . 2 m m o 1) 、 3 , 5- ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1 9 0 μ L , 1 . 2 m m o 1) 、 濃硫酸(3 滴)、エタノール(5 m L)の混合物を、3 0 分間加熱還流した。3 , 5- ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1 0 0 μ L , 0 . 6 1 m m o 1)を追加し、さらに 1 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー $(n-\Lambda+ + \nu)$: 酢酸エチル=3:1→2:1) で精製、 $n-\Lambda+ + \nu$ で懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(362.6 mg, 76.8%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 03 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 49 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 86 (1H, d, J=3.0Hz), 8. 20 (1H, s), 8. 40 (2H, s), 8. 59 (1H, s), 11. 65 (1H, s), 12. 14 (1H, s).

[0452]

例305:化合物番号305の化合物の製造

(1) (S) -2-rミノー4-メチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ペンタンアミド

原料として、N-(tert-プトキシカルボニル)-L-ロイシン、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例302(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:25.2%

 $^{1}\text{H-NMR}$ (CDC13) : δ 0. 98 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 01 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 39-1. 48 (1H, m), 1. 7 4-1. 89 (2H, m), 3. 55 (1H, dd, J=9. 9, 3. 6Hz), 7. 58 (1H, s), 8. 12 (2H, s), 10. 01 (1H, s).

[0453]

(2) (S) -5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-メチル-1- +[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル+ブチル) ベンズアミド(化合物番号305)

原料として、2-rセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び(S) -2-rミノ-4-xチル-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ペンタンアミドを用いて例302(2)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。収率: <math>24.8%(2工程)

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 0. 95 (3H, d, J=5. 7Hz), 0. 97 (3H, d, J=6. 0Hz), 1. 65-1. 84 (3H, m), 4 . 65-4. 72 (1 H, m), 6. 98 (1 H, d, J=9. 0 Hz), 7. 47 (1 H, dd, J=8. 7, 2. 4 Hz), 7. 79 (1 H, s), 8. 0 6 (1 H, d, J=2. 7 Hz), 8. 32 (2 H, s), 9. 03 (1 H, d, J=8. 1 Hz), 10. 85 (1 H, s), 12. 20 (1 H, s).

[0454]

例306:化合物番号306の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチルアルデヒド、及び3,5ービス(トリフルオロメチル)ベンズヒドラジドを用いて例304(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:24.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 97 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 34 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 73 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 41 (1H, s), 8. 59 (2H, s), 8. 67 (1H, s), 11. 07 (1H, s), 12. 45 (1H, s).

[0455]

例307:化合物番号307の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3,5ービス(トリフルオロメチル)フェネチルアミンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:30.2%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 3. 10 (2H, t, J=6.9Hz), 3. 71-3. 77 (2H, m), 6. 34 (1H, brs), 6. 95 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 23 (1H, d, J=2.7Hz), 7. 36 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7. 70 (2H, s), 7. 80 (1H, s), 12. 06 (1H, s).

[0456]

例308:化合物番号308の化合物の製造

3-ヒドロキシ無水フタル酸(100mg, 0.6mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(168mg,0.7mmol)、酢酸(5mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで

冷却後、酢酸を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル(15mL)で希釈、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(100mg, 43.7%)を得た。

 l_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 31 (1H, d, J=8. 1Hz), 7 . 42 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 72 (1H, dd, J=8. 1, 7. 5 Hz), 8. 21 (1H, s), 8. 24 (2H, s), 11. 28 (1H, s).

[0457]

例309:化合物番号309の化合物の製造

 $2-アミノ-4-クロロフェノール(143.6 mg, 1 mmol) のテトラヒドロフラン/トルエン(0.5 mL+4.5 mL)混合溶液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(<math>180\mu$ L, 1.04mmol)を加え、100で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製、イソプロピルエーテル/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の薄黄褐色粉末(288.5mg, 72.4%)を得た。 $1H-NMR(DMSO-d_6): \delta 6.84-6.91(2 H, m),7.67(1 H, s),8.06(2 H, s),8.14(1 H, d,J=<math>2.1$ Hz),8.45(1 H, s),10.10(1 H, s),10.44(1 H, s)

[0458]

例310:化合物番号310の化合物の製造

(1) $5-\rho$ ロロー2-メトキシー β ー [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] スチレン

2-アミノー4-クロロアニソール(131mg, 0.8mmol)の48%テトラフルオロホウ酸(0.3mL)溶液に、氷冷、アルゴン雰囲気下、亜硝酸ナトリウム(57mg, 0.8mmol)の水(1mL)溶液を加えた。<math>0で1時間攪拌した後、3,5-ビス(トリフルオロメチル)スチレン(100mg,

 $0.4\,\mathrm{mm\,o\,1})$ のメタノール($3\,\mathrm{m\,L}$)溶液を加え、 $5\,0\,\mathrm{C}$ で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル($1\,5\,\mathrm{m\,L}$)で希釈し、 $2\,\mathrm{規定塩酸}$ 、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($n\,-\!\!$ ~キサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物の白色粉末($5\,2.8\,\mathrm{m\,g}$, $3\,3.3\,\%$)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 3. 85 (3H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 08 (1H, d, J=16. 8Hz), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5Hz), 7. 20-7. 42 (4H, m), 7. 5 1-7. 55 (3H, m).

[0459]

(2) 4-クロロー2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)スチリル]フェ ノール(化合物番号310)

原料として、 $5-\rho$ ロロー2-メトキシー β -[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スチレンを用いて例301(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:18.1%

1H-NMR (CDCl₃): δ 5. 16 (1H, brs), 6. 76 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 15 (1H, dd, J=8. 4, 2. 7Hz), 7. 19 (1H, d, J=16. 5Hz), 7. 45 (1H, d, J=15. 5Hz), 7. 53 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 76 (1H, s), 7. 93 (2H, s).

[0460]

例311:化合物番号311の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノインダンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:45.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 98 (2H, dd, J=16. 2, 5 . 7Hz), 3. 29 (2H, dd, J=16. 2, 7. 5Hz), 4. 69-

4. 79 (1 H, m), 6. 93 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 16-7 . 20 (2 H, m), 7. 23-7. 28 (2 H, m), 7. 43 (1 H, d d , J=8. 7, 2. 4 Hz), 8. 02 (1 H, d, J=2. 4 Hz), 9. 0 3 (1 H, d, J=6. 9 Hz), 12. 66 (1 H, s).

[0461]

例312:化合物番号312の化合物の製造

(1) 4-クロロ-2-(| [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イミノ| メチル)フェノール

原料として、5一クロロサリチルアルデヒド、及び3,5一ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例14(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:76.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1 H, d, J = 9. 0 H z), 7 . 50 (1 H, d d, J = 9. 0, 2. 7 H z), 7. 80 (1 H, d, J = 2. 7 H z), 8. 01 (1 H, s), 8. 12 (2 H, s), 9. 03 (1 H, s), 12. 09 (1 H, b r s).

[0462]

(2) N- [(5-クロロー2ーヒドロキシフェニル) メチル] -3, 5ーピス (トリフルオロメチル) アニリン (化合物番号 3 1 2)

原料として、4-クロロー2-({[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イミノ} メチル)フェノールを用いて例14(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:78.1%

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 4. 40 (3 H, s), 6. 27 (1 H, s), 6. 80 (1 H, d, J=8. 4 Hz), 7. 11 (2 H, s), 7. 17-7. 20 (2 H, m), 7. 30 (1 H, s).

[0463]

例313:化合物番号313の化合物の製造

N-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) メチル] <math>-3, 5-ビス(トリ

フルオロメチル)アニリン(化合物番号312;88.8mg,0.24mmol)、酢酸(43mg,0.7mmol)のジクロルメタン(2mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、WSC・HCl(138mg,0.7mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(69mg,70.4%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 1. 92 (3H, s), 4. 73 (2H, s), 6. 54 (1H, d, J=2. 4Hz), 6. 95 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 22 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 53 (2H, s), 7. 99 (1H, s), 9. 21 (1H, s).

[0464]

例314:化合物番号314の化合物の製造

 $5-\rho$ ロロサリチルヒドラジド(例 3 0 4 (1) の化合物;0. 1 g, 0. 5 3 mmol) のピリジン(3 mL)溶液に、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(<math>1 0 0 μ L, 0. 5 5 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/イソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(1 6 9 m g, 7 4. 7%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 51 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7. 92 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 43 (1H, s), 8. 57 (2H, s), 10. 79 (1H, s), 11. 37 (1H, s), 11. 81 (1H, s).

[0465]

例315:化合物番号315の化合物の製造

5-クロロサリチルヒドラジド(例 3 0 4 (1) の化合物;0. 1 0 g, 0. 5 3 m m o 1) 、3 , 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(1 2 0 μ L , 0 . 6 5 m m o 1) 、トリエチルアミン(0 . 2 m L , 1 . 4 3 m m o 1

)、トルエン($4\,m$ L)の混合物を $1\,0\,0$ ℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($n-\Lambda$ キサン:酢酸エチル=3:1)で精製、 $n-\Lambda$ キサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末($45.6\,m$ g, $20.9\,\%$)を得た。

1H-NMR (CDC13) : δ 4. 22 (2H, d, J=4.8Hz), 5. 13 (1H, q, J=4.8Hz), 6. 96 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 23 (1H, d, J=2.4Hz), 7. 37 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7. 69 (1H, d, J=4.8Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 88 (2H, s), 11. 54 (1H, s).

[0466]

例316:化合物番号316の化合物の製造

 $5-\rho$ ロロサリチル酸(172.6mg, 1mmo1)、3, 5-ビストリフルオロメチルフェノール(152μ L, 1mmo1)、オキシ塩化リン(40μ L, 0.43mmo1)、キシレン(3mL)の混合物を140℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= $10:1\rightarrow 5:1$)で精製して、標題化合物の白色結晶(53.6mg, 13.9%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 7. 04 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 54 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 75 (2H, s), 7. 8 6 (1H, s), 8. 02 (1H, d, J=2.7Hz), 10. 09 (1H, s).

[0467]

例317:化合物番号317の化合物の製造

 $5-\rho$ ロロサリチル酸($35\,\mathrm{mg}$, $0.2\,\mathrm{mmol}$)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルヒドラジン($50\,\mathrm{mg}$, $0.2\,\mathrm{mmol}$)、のジクロロメ

gン $(2\,mL)$ 溶液に、アルゴン雰囲気下、WSC・HCl($3\,0.9\,mg$, 0. $2\,mm\,o\,l$)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-n+1)で精製して、標題化合物の白色粉末($5\,6.3\,mg$, $6\,9.6\,$ %)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 6. 61 (1H, d, J=2.7Hz), 6. 99 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 28 (2H, s), 7. 41-7. 4 5 (2H, m), 7. 62 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 53 (1H, b rs), 11. 11 (1H, s).

[0468]

例318:化合物番号318の化合物の製造

(1) 2ープロモー1ー (5ークロロー2ーヒドロキシフェニル) エタノン 5'ークロロー2'ーヒドロキシアセトフェノン (0.20g, 1.17mmol) のテトラヒドロフラン (6mL) 溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド (0.44g, 1.17mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (nーヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製して、標題化合物の黄色オイル (220.7mg, 75.6%) を得た。 1H-NMR (CDCl3): 8 4.41 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=9.3Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.7

[0469]

(2) $2-(2-r \le J + r \lor - \nu - 4 - d \cdot \nu) - 4 - d \cdot \nu$ $2- \lor - \nu - 1 - (5 - d \cdot \nu - 2 - \nu \vdash \nu - 2 - \nu) \times 2 - \nu$ $2 - \lor - \nu - 1 - (5 - d \cdot \nu - 2 - \nu \vdash \nu - 2 - \nu) \times 2 - \nu$ $2 - \upsilon - \nu - \nu$ $2 - \upsilon - \nu$ $2 - \upsilon + \nu$

層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー $(n-\Lambda+ + \nu)$ = 2:1) で精製して、標題化合物の薄黄白色粉末 (98.6 mg, 64.5%) を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 85 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 14 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7. 25 (1H, s), 7. 48 (2H, s), 7. 79 (1H, d, J=3.0Hz), 11. 95 (1H, s).

[0470]

 $2-(2-r = J + r y - w - 4 - 4 - 4 w) - 4 - 2 u u z z J - w (98.6 mg, 0.4 l mmol)、3,5 - ビストリフルオロメチル安息香酸(104.9 mg, 0.4 l mmol)、2 u u u z z v (3 m L)、N - x z w - 2 - ビロリジノン(3 m L)の混合物に三塩化リン(3 6 <math>\mu$ L, 0.4 l mmol)加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n - へ z + v :酢酸エチル= 4:1 → 2:1)で精製、イソプロピルエーテル/n - へ z + v で懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(19.6 mg, 10.3%)を得た。1 H - NMR(DMSO-d6): δ 6.98(1 H,d,J=8.4 Hz),7.21(1 H,dd,J=8.7,2.7 Hz),7.95(1 H,s),8.08(1 H,d,J=2.7 Hz),8.45(1 H,s),8.77(2 H,5),10.90(1 H,s),13.15(1 H,s)。

[0471]

例319:化合物番号319の化合物の製造

(1) 3 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-24 - ジオン

2, 4-4アゾリジンジオン(198.7mg, 1.69mmol)、3, 5-ピス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(0.50g, 1.63mmol)、エタノール(5mL)の混合物に5規定水酸化ナトリウム水溶液(0, 5mL)を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= $3:1\rightarrow 2:1$)で精製して、標題化合物の白色結晶(405.6mg, 72.5%)を得た。

l_H-NMR (CDCl₃): δ 4.01 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.86 (2H, s).

[0472]

(2) 5-(5-クロロー2-ヒドロキシベンジリデン) -3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン(化合物番号319)

3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジンー2,4-ジオン(0.20g,0.58mmol)、ピペリジン(3滴)、酢酸(3滴)トルエン(5mL)の混合物を、室温で<math>10分間攪拌し、5-クロロサリチルアルデヒド(92.3mg,0.59mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= $2:1\rightarrow 3:2$)で精製して、標題化合物の薄黄色粉末(173.2mg,62.0%)を得た。

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (\text{DMSO}-d_6) \; : \; \delta \quad 5. \; \; 0\; 3 \; \; (2\,H,\;\; s) \; , \; 7. \; \; 0\; 0 \; \; (1\,H,\;\; d,\;\; J=9. \;\; 0\,H\,z) \; , \; 7. \;\; 3\; 3 \; \; (1\,H,\;\; d,\;\; J=2. \;\; 4\,H\,z) \; , \; 7. \;\; 3\; 8 \; \; (1\,H,\;\; d,\;\; J=8. \;\; 7,\;\; 2. \;\; 7\,H\,z) \; , \;\; 8. \;\; 0\; 3 \; \; (1\,H,\;\; s) \; , \;\; 8. \;\; 0\; 5 \; \; (2\,H,\;\; s) \; , \;\; 8. \;\; 0\; 7 \; \; (1\,H,\;\; s) \; , \;\; 1\; 0. \;\; 9\; 5 \; \; (1\,H,\;\; s) \; . \end{array}$

[0473]

例320:化合物番号320の化合物の製造

3ーヒドロキシ無水フタル酸(33.5mg, 0.2mmol)、3,5ーピストリフルオロメチルベンジルアミン(62mg, 0.2mmol)、クロロベンゼン(5mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をnーヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色結晶(68.5mg,85.2%)を得た

 1_{H-NMR} (CDCl₃): δ 4. 90(2H, s), 7. 19(1H, dd, J=8. 4, 0. 6Hz), 7. 41(1H, dd, J=7. 2, 0. 6Hz), 7. 61(1H, dd, J=8. 4, 7. 2Hz), 7. 75(1H, brs), 7. 82(1H, brs), 7. 86(2H, s).

[0474]

例321:化合物番号321の化合物の製造

5-クロロサリチルアルデヒド(150 mg, 1 mm o 1)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルヒドラジン(200 mg, 0.9 mm o 1)、メタノール(5 m L)の混合物を,アルゴン雰囲気下、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、メタノールを減圧下留去し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色粉末(224 mg, 66.6%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 6. 97(1H, d, J=8. 7Hz), 7. 1 7(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 24(1H, dd, J=9. 0, 2. 7Hz), 7. 35(2H, s), 7. 41(1H, s), 7. 82(1H, s), 7. 87(1H, s), 10. 29(1H, s).

[0475]

例322:化合物番号322の化合物の製造

原料として、6-ヒドロキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:86.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 6. 36 (2H,d,J=8.4Hz), 7. 13 (1H,t,J=8.4Hz), 7. 79 (1H,s),8.38 (2H,s

) 11. 40 (2H, brs) , 11. 96 (1H, brs).

[0476]

例323:化合物番号323の化合物の製造

原料として、4ーメチルサリチル酸、及び3,5ーピス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 42.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 32 (3H, s) 6. 82 (1H, d, J=6.6Hz) 6. 84 (1H, s) 7. 83 (1H, s) 7. 84 (1H, d, J=8.5Hz) 8. 47 (2H, s) 10. 76 (1H, s) 11. 4 (1H, s).

[0477]

例324:化合物番号324の化合物の製造

原料として、5-プロモ-4-ヒドロキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:82.4%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 5. 89 (1H, s) 6. 70 (1H, s) 7. 69 (2H, s) 7. 95 (1H, s) 8. 12 (2H, s) 11. 62 (1H. s).

[0478]

例325:化合物番号325の化合物の製造

原料として、4ーヒドロキシサリチル酸、及び3,5ービス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:29.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 37 (1H, d, J=2.5Hz), 6. 42 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7. 81 (1H, s), 7. 86 (1H, d, J=8.5Hz), 8. 44 (2H, s), 10. 31 (1H, s), 10. 60 (1H, s), 11. 77 (1H, s).

[0479]

例326:化合物番号326の化合物の製造

原料として、3,5-ジクロロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 85 (1H, d, J=2.5Hz), 7. 91 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J=2.5Hz), 8. 42 (2H, s), 11. 10 (1H, s).

[0480]

例327:化合物番号327の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:22.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 6. 81 (1H, t, J=8.0Hz), 7. 01 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7. 35 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 46 (2H, s), 9. 56 (1H, s), 10. 79 (1H, s), 10. 90 (1H, brs).

[0481]

例328:化合物番号328の化合物の製造

原料として、3-メチルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:54.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 2. 22 (3H, s), 6. 94 (1H, t, J=7.4Hz), 7. 42 (1H, d, J=7.4Hz), 7. 84-7. 85 (2H, m), 8. 47 (2H, s), 10. 87 (1H, s), 11. 87 (1H, s).

[0482]

例329:化合物番号329の化合物の製造

原料として、3-メトキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:34.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 85 (3H, s), 6. 94 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 20 (1H, dd, J=8. 0, 1. 4Hz), 7. 44 (1H, dd, J=8. 0, 1. 4Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 45 (2H, s), 10. 82 (1H, s), 10. 94 (1H, brs).

[0483]

例330:化合物番号330の化合物の製造

原料として、5-[(1, 1, 3, 3- テトラメチル) ブチル] サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:64.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 0.70 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.4Hz), 7.5 0 (1H, dd, J=8.0, 2.1Hz), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=2.1Hz), 8.46 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.20 (1H, s).

[0484]

例331:化合物番号331の化合物の製造

原料として、3,5,6ートリクロロサリチル酸、及び3,5ービス(トリフル オロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 26.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 88 (1H, s), 7. 93 (1H, s), 8. 33 (2H, s), 10. 88 (1H, s), 11. 36 (1H, s).

[0485]

例332:化合物番号332の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] サリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:65.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 34 (9 H, s), 1. 40 (9 H, s), 7. 49 (1 H, d, J=2. 2 Hz), 7. 82 (1 H, d, J=2. 2 Hz), 7. 91 (1 H, s), 8. 40 (2 H, s), 10. 82 (1 H, s), 12. 44 (1 H, s).

[0486]

例333:化合物番号333の化合物の製造

原料として、6-フルオロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:35.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 73-6. 82 (2H, m), 7. 3 2 (1H, ddd, J=1. 4, 8. 5, 15. 3Hz), 7. 83 (1H, s), 8. 39 (2H, s), 10. 50 (1H, d, J=1. 4Hz), 11. 11 (1H, s).

[0487]

例334:化合物番号334の化合物の製造

原料として、3-クロロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:61.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 5 (1 H, d d, J=7. 6, 8. 0 Hz), 7. 6 9 (1 H, d d, J=1. 4, 13. 3 Hz), 7. 9 0 (1 H, s), 7. 9 3 (1 H, d d, J=1. 4, 8. 0 Hz), 8. 4 4 (2 H, s), 11. 0 1 (1 H, s), 11. 9 2 (1 H, b r. s).

[0488]

例335:化合物番号335の化合物の製造

原料として、4-メトキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:14.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3.81 (3H, s), 6.54 (1H,

d, J=2.5Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 7 .83 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (2H, s), 10.69 (1H, s), 11.89 (1H, s).

[0489]

例336:化合物番号336の化合物の製造

原料として、6-メトキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:63.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 24 (3H, s), 6. 03 (1H, d, J=8. 0Hz), 6. 05 (1H, d, J=8. 5Hz), 6. 71 (1H, dd, J=8. 2, 8. 5Hz), 7. 25 (1H, s), 7. 88 (2H, s), 9. 67 (1H, s), 10. 31 (1H, s)

[0490]

例337:化合物番号337の化合物の製造

原料として、5-アミノーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88)、及びメタンスルホニルクロリドを用いて例91と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:22.6%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 2. 93 (3H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 31 (1H, dd, J=8. 4, 2. 7Hz), 7. 68 (1H, d, J=2. 7Hz), 7. 83 (1H, s), 8. 46 (2H, s), 9. 48 (1H, s), 10. 85 (1H, s), 11. 15 (1H, s).

[0491]

例338:化合物番号338の化合物の製造

原料として、5-アミノーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88)、及びベンゼンスルホニルクロリドを用いて例91と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:45.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 6. 89 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 10 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 51-7. 64 (4H, m), 7. 68-7. 71 (2H, m), 7. 81 (1H, s), 8. 42 (2H, s), 10. 03 (1H, s), 10. 87 (1H, s), 11. 13 (1H, brs).

[0492]

例339:化合物番号339の化合物の製造

原料として、5-アミノーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88)、及びアセチルクロリドを 用いて例91と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 02 (3H, s), 6. 97 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 61 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 82 (1H, s), 7. 99 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 46 (2H, s), 9. 90 (1H, s), 10. 85 (1H, s), 10. 94 (1H, s).

[0493]

例340:化合物番号340の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(例87(2)の化合物)を用いて例80(5)と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率:59.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 17 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 31 (2H, s), 7. 85 (1H, s), 7. 86 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 8. 26 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 47 (2H, s), 10. 95 (1H, s), 11. 90 (1H, s).

[0494]

例341:化合物番号341の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(

トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 46.9%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 36-7. 41 (2H, m), 7. 5 0-7. 55 (1H, m), 7. 79 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 85 (1H, d, J=0.6Hz), 7. 96 (1H, d, J=8.0Hz), 8. 51 (2H, s), 10. 98 (1H, s), 11. 05 (1H, s).

[0495]

例342:化合物番号342の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:30.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 27 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 32-7. 38 (1H, m), 7. 45-7. 50 (1H, m), 7. 72 (1H, d, J=8.5Hz), 7. 82-7. 93 (3H, m), 8. 50 (1H, s), 10. 28 (1H, s), 11. 07 (1H, brs).

[0496]

例343:化合物番号343の化合物の製造

(1) 4-プロモー3-ヒドロキシチオフェン-2-カルボン酸

4 ープロモー 3 ーヒドロキシチオフェンー 2 ーカルボン酸 メチルエステル (5 0 0 m g, 2. 1 m m o 1)、水酸化ナトリウム (2 6 1 m g, 6. 3 m m o 1) のメタノール/水 (2. 5 m L + 2. 5 m L) 混合溶液を 2 時間加熱還流した

。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸を加えpHを1とした後、酢酸エチル (50mL) で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の赤褐色粉末(326mg,69.4%

) を得た。

 1 H $^{-}$ NMR (CDC 1 3) : δ 4. 05 (1 H, brs), 7. 40 (1 H, s). (2) 4 $^{-}$ プロモ $^{-}$ 3 $^{-}$ ヒドロキシ $^{-}$ N $^{-}$ [3, 5 $^{-}$ ビス (トリフルオロ

メチル) フェニル] チオフェンー2ーカルボキサミド (化合物番号343) 原料として、4ープロモー3ーヒドロキシチオフェンー2ーカルボン酸、及び3,5ーピス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:82.4%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 7. 42 (1H, s), 7. 67 (1H, brs), 7. 78 (1H, brs), 8. 11 (2H, s), 9. 91 (1H, brs).

[0497]

例344:化合物番号344の化合物の製造

原料として、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート、及 びオキシインドールを用いて例28と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 98 (2H, s), 7. 22 (1H, td, J=7. 8, 1. 2Hz), 7. 33-7. 40 (2H, m), 7. 87 (1H, s), 8. 02 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 38 (2H, s), 11. 00 (1H, s).

[0498]

例345:化合物番号345の化合物の製造

原料として、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート、及び5-クロロオキシインドールを用いて例28と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:31.1%

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (\text{DMSO}-d_6) \; : \delta \quad 3. \; 9 \; 9 \; (2\,H,\;s) \; , \; 7. \; 4 \; 1 \; (1\,H,\; d,\; J=8. \; 7,\; 2. \; 4\,H\,z) \; , \; 7. \; 4 \; 7 \; (1\,H,\; d,\; J=2. \; 1\,H\,z) \; , \; 7 \\ . \; 8 \; 7 \; (1\,H,\;s) \; , \; 8. \; 0 \; 1 \; (1\,H,\; d,\; J=8. \; 4\,H\,z) \; , \; 8. \; 3 \; 8 \; (2\,H,\;s) \; , \; 1 \; 0. \; 9 \; 3 \; (1\,H,\;s) \; . \\ \end{array}$

[0499]

例346:化合物番号346の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-プロモー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:37.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 03 (1H, d, J=9.3Hz), 7. 48 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7. 72 (1H, s), 7. 84 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 16 (1H, s), 8. 28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.42 (1H, s).

[0500]

例347:化合物番号347の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:68.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 3.85 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=2.7Hz), 10.57 (1H, s), 11.53 (1H, s).

[0501]

例348:化合物番号348の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:64.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 90 (4H, m), 3. 84 (4H, m), 7. 15 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 48 (2H, s), 7. 5 0 (1H, dd, J=9.0, 2. 7Hz), 8. 00 (1H, d, J=2.7 Hz), 8. 91 (1H, s), 11. 24 (1H, s), 12. 05 (1H, s).

[0502]

例349:化合物番号349の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:59.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 10 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 48 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7. 53 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7. 97-7. 99 (2H, m), 8. 81 (1H, d, J=2.1Hz), 11. 03 (1H, s), 12. 38 (1H, s).

[0503]

例350:化合物番号350の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3ーアミノー5ートリフルオロメチル 安息香酸メチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率:67.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 91 (3H, s), 7. 02 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 43 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4Hz), 7. 57 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 13 (1H, s), 8. 23 (1H, s), 8. 29 (1H, s), 8. 36 (1H, s), 11. 52 (1H, s).

[0504]

例351:化合物番号351の化合物の製造

5-クロロー2-ヒドロキシーN-[3-メトキシカルボニルー5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号350;105mg,0.281mmol)、メタノール(2.5mL)の混合物に2規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6mL)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水層に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水にて順次洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色固体(100mg,99.0%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7.04 (1H, d, J=9.0Hz),

7. 49 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7.91 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.93 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 8.59 (1 H, s), 10.78 (1 H, s), 11.48 (1 H, s).

[0505]

例352:化合物番号352の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物 を得た。

収率:89.6%

1H-NMR (CDCl₃): δ 6. 94 (1H, d, J=9.6Hz), 6. 98 (1H, d, J=9.2Hz), 7. 25-7. 41 (4H, m), 7. 4 8-7. 57 (3H, m), 7. 81 (1H, d, J=6.9Hz), 7. 88 (1H, d, J=6.9Hz), 7. 95 (1H, d, J=8.9Hz), 8. 72 (1H, s), 8. 83 (1H, d, J=2.0Hz), 11. 70 (1H, s).

[0506]

例353:化合物番号353の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16 と同様の操作を行い、標 題化合物を得た。

収率: 4. 7%

1H-NMR (CDC13): δ 6. 78 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 02 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 16 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 33-7. 38 (3H, m), 7. 42 (1H, dd, J=8. 6, 2. 6Hz), 7. 49 (1H, d, J=2. 6Hz) 7. 58 (1H, d, J=2. 3Hz), 8. 66 (1H, brs,), 8. 82 (1H, d, J=2. 0Hz), 11. 65 (1H, s).

[0507]

例354:化合物番号354の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2- [(4-トリフルオロメチル) ピペリジノ] -5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:60.5%

1H-NMR (CDC13): δ 1. 85-2. 05 (2H, m), 2. 15 (2H, d, J=10.9Hz), 2. 28 (1H, m), 2. 82 (2H, t, J=11.0Hz), 3. 16 (2H, d, J=12.2Hz), 7. 02 (1H, d, J=8.9Hz), 7. 31 (1H, d, J=8.3Hz), 7. 42 (2H, m), 7. 50 (1H, d, J=2.6Hz), 8. 75 (1H, s), 9. 60 (1H, s), 11. 94 (1H, s)

[0508]

例355:化合物番号355の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:94.5%

1H-NMR (CDCl₃): δ 4. 58 (2H, q, J=7. 9Hz), 6. 99-7. 05 (2H, m), 7. 41-7. 50 (3H, m), 8. 63 (1H, brs), 8. 79 (1H, d, J=2. 0Hz), 11. 59 (1H, s).

[0509]

例356:化合物番号356の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:80.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 74 (3H, s), 6. 70 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 02 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 07 (1H, dd, J=1. 5, 7. 8Hz), 7. 24-7. 39 (4H, m), 7.

49 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 8.00 (1H, d, J=3.0Hz), 8.92 (1H, d, J=2.1Hz), 11.36 (1H, s), 12.18 (1H, s).

[0510]

例357:化合物番号357の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:91.5%

 $\begin{array}{l} 1_{H}-NMR \;\; (DMSO-d_{6})\;\; : \delta \quad 2.\;\; 34\;\; (6\,H,\;s)\;\;,\; 7.\;\; 03\;\; (1\,H,\;d,\;\; J=8.\;\; 8\,H\,z)\;\;,\; 7.\;\; 05\;\; (1\,H,\;d,\;\; J=8.\;\; 1\,H\,z)\;\;,\; 7.\;\; 11\;\; (2\,H,\;s)\;\;,\; 7.\;\; 43-7.\;\; 47\;\; (1\,H,\;m)\;\;,\; 7.\;\; 48\;\; (1\,H,\;d\,d,\;\; J=2.\;\; 9,\;8.\;\; 8\,H\,z)\;\;,\; 7.\;\; 97\;\; (1\,H,\;d,\;\; J=2.\;\; 6\,H\,z)\;\;,\; 8.\;\; 94\;\; (1\,H,\;d,\;\; J=2.\;\; 2\,H\,z)\;\;,\; 11.\;\; 25\;\; (1\,H,\;s)\;\;,\; 12.\;\; 12\;\; (1\,H,\;s)\;\;. \end{array}$

[0511]

例358:化合物番号358の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:73.7%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 1. 68-1. 72 (2H, m), 1. 80-1 . 88 (4H, m), 2. 89 (4H, t, J=5. 2Hz), 7. 01 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 31 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 39-7 (2H, m), 7. 55 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 73 (1H, d, J=1. 8Hz), 9. 71 (1H, s), 12. 95 (1H, s)

[0512]

例359:化合物番号359の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:67.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 33 (3H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 03 (1H, dd, J=0. 5, 8. 8Hz), 7. 12 (2H, d, J=8. 2Hz), 7. 29 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 43 (1H, dd, J=2. 0, 8. 6Hz), 7. 48 (1H, ddd, J=0. 8, 2. 7, 8. 8Hz), 7. 98 (1H, dd, J=0. 8, 2. 7Hz), 8. 94 (1H, d, J=2. 2Hz), 11. 29 (1H, s), 12. 15 (1H, s).

[0513]

例360:化合物番号360の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:74.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 01 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 06 (1H, d, J=8.5Hz), 7. 22 (1H, d, J=8.5Hz), 7. 43-7.48 (2H, m), 7. 50 (2H, d, J=8.2Hz), 7. 94 (1H, dd, J=0.5, 2.7Hz), 8. 92 (1H, d, J=2.2Hz), 11. 20 (1H, s), 12. 10 (1H, s).

[0514]

例361:化合物番号361の化合物の製造

原料として、5-プロモー2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル] ベンズアミド(化合物番号 170)を用いて例 351 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:89.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 98 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 60 (1 H, d d, J=8. 7, 2. 4 Hz), 7. 24 (1 H, d d, J=8. 7, 2. 7 Hz), 8. 08 (1 H, d, J=2. 7 Hz), 8. 24 (1 H, t, J=1. 5 Hz), 8. 57 (2 H, d, J=1. 2 Hz), 10.

67 (1H, s), 11.64 (1H, s).

[0515]

例362:化合物番号362の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5- [(1-メチル)エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:19.1%

1H-NMR (CDC13): δ 1. 26 (6H, d, J=6.9Hz), 2. 30 (3H, s), 2. 87-2.96 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=8.7Hz), 7.08 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.20 (1H, d, J=7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.49 (1H, d, J=2.7Hz), 7.50 (1H, s), 7.7 1 (1H, s), 11.99 (1H, s).

[0516]

例363:化合物番号363の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジエトキシアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:59.2%

 $\begin{array}{c} 1 H - NMR \; (DMSO-d_6) \; : \; \delta \quad 1. \; 3\; 2 \; (3\; H, \; t, \; J=6. \; 9\; H\; z) \; , \\ 1. \; 4\; 1 \; (3\; H, \; t, \; J=6. \; 9\; H\; z) \; , \; 3. \; 9\; 7 \; (2\; H, \; q, \; J=6. \; 9\; H\; z) \\) \; , \; 4. \; 0\; 6 \; (2\; H, \; q, \; J=6. \; 9\; H\; z) \; , \; 6. \; 6\; 1 \; (1\; H, \; d\; d, \; J=9. \\ 0 \; , \; 3. \; 0\; H\; z) \; , \; 6. \; 9\; 8 \; (1\; H, \; d, \; J=8. \; 7\; H\; z) \; , \; 7. \; 1\; 0 \; (1\; H, \; d, \; J=8. \; 7\; H\; z) \; , \; 7. \; 1\; 0 \; (1\; H, \; d, \; J=8. \; 7\; H\; z) \; , \; 7. \; 1\; 0 \; (1\; H, \; d, \; J=3. \; 0\; H\; z) \\ \; , \; 1\; 0. \; 9\; 6 \; (1\; H, \; d, \; J=2. \; 7\; H\; z) \; , \; 8. \; 1\; 6 \; (1\; H, \; d, \; J=3. \; 0\; H\; z) \\ \; , \; 1\; 0. \; 9\; 6 \; (1\; H, \; s) \; , \; 1\; 1. \; 9\; 1 \; (1\; H, \; s) \; . \end{array}$

[0517]

例364:化合物番号364の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジメチルアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:90.5%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.99 (1H, d, J=8.8Hz), 7.02 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J=7.7Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.45 (1H, brs), 7.49 (1H, d, J=2.5Hz) 7.70 (1H, br), 11.96 (1H, brs).

[0518]

例365:化合物番号365の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロー2-シアノアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:90.0%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 09 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7. 53 (1 H, d d, J=8.7, 3.0 Hz), 7. 82 (1 H, d d, J=8.7, 2.4 Hz), 7. 95 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8. 07 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8. 36 (1 H, d, J=9.0 Hz), 11. 11 (1 H, s), 12. 36 (1 H, s).

[0519]

例366:化合物番号366の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N, N-ジエチルスルファモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.8%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 17 (6H, t, J=7. 3Hz), 3. 29 (4H, q, J=7. 3Hz), 4. 05 (3H, s), 7. 00 (2H, dd, J=2. 3, 8. 9Hz), 7. 41 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9Hz), 7. 48 (1H, d, J=2. 6Hz), 7. 65 (1H, dd, J=2. 3, 8. 6Hz), 8. 56 (1H, br. s), 8. 84 (1H, d, J=2. 3Hz), 11. 82 (1H, s).

[0520]

例367:化合物番号367の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2ークロロー5ーニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:73.3%

[0521]

例368:化合物番号368の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N-フェニルカルバモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:40.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 99 (3 H, s), 7. 09 (2 H, dd, J=6.6, 6.9 Hz), 7. 24 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7. 35 (2 H, dd, 6.9, 7.3 Hz), 7. 49 (1 H, d, J=2.3, 8.9 Hz), 7. 77 (3 H, d, J=8.6 Hz), 8. 00 (1 H, s), 8. 97 (1 H, s), 10. 17 (1 H, s), 10. 91 (1 H, s), 12. 11 (1 H, s).

[0522]

例369:化合物番号369の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジメトキシアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:73.9%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 3. 82 (3H, s), 3. 93 (3H, s), 6. 66 (1H, dd, J=3. 0, 8. 9Hz), 6. 86 (1H, d, J=8. 9Hz), 6. 98 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 39 (1H, dd, J=2. 6, 8. 9Hz), 7. 47 (1H, d, J=2. 6Hz), 8. 08 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 60 (1H, br. s), 12. 03 (1H, s).

[0523]

例370:化合物番号370の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アセチルアミノ-2-メトキシア ニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:16.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 2. 01 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 7. 03 (2H, t, J=9. 6Hz), 7. 49 (2H, dd, J=8.9, 9. 2Hz), 7. 96 (1H, s), 8. 51 (1H, s), 9. 87 (1H, s), 10. 82 (1H, s), 12. 03 (1H, d, J=4. 0Hz).

[0524]

例371:化合物番号371の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシー2-メチルアニリンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:100%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2. 29 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 6. 75 (1H, dd, J=2. 6, 8. 2Hz), 7. 00 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 16 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 38 (1H, d, 2. 3Hz), 7. 41 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9Hz), 7. 48 (1H, d, J=2. 3Hz), 7. 70 (1H, br. s), 11. 92 (1H, s).

[0525]

例372:化合物番号372の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジプトキシアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:73.9%

 1_{H-NMR} (CDCl₃) : δ 0. 98 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 05 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 44-1. 65 (4H, m), 1. 7 2-1. 79 (2H, m), 1. 81-1. 91 (2H, m), 3. 97 (2H

t, J=6. 3Hz), 4. 07 (2H, t, J=6. 3Hz), 6. 64 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0Hz), 6. 85 (1H, d, J=9. 3Hz), 6. 99 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 39 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 44 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 08 (1H, dd, J=3. 0Hz), 8. 76 (1H, s), 12. 08 (1H, s).

[0526]

例373:化合物番号373の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジイソペンチルオキシシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:59.7%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 0. 97 (6H, d, J=6.6Hz), 1. 03 (6H, d, 6.6Hz), 1. 64-1. 98 (6H, m), 3. 99 (2H, t, J=6.6Hz), 4. 09 (2H, t, J=6.3Hz), 6. 6 3 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 6. 85 (1H, d, J=8.7Hz), 6. 98 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 38 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7. 43 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 09 (1H, d, J=3.0Hz), 8. 75 (1H, s), 12.08 (1H, s).

[0527]

例374:化合物番号374の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-カルバモイルー2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:31.2%

 1_{H-NMR} (CD₃OD) : δ 4. 86 (3H, s), 6. 93 (1H, d, J=7.6Hz), 7. 18 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 35 (1H, dd, J=3.0, 7.6Hz), 7. 47 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 8. 00 (1H, d, J=3.0Hz), 8. 80 (1H, d, J=2.0Hz).

[0528]

例375:化合物番号375の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-フェノキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:65.2%

1H-NMR (CDC13): δ 0. 69 (3H, t, J=7.6Hz), 1. 29 (6H, s), 1. 64 (2H, q, J=7.6Hz), 6. 91 (1H, dd, J=1.7, 7.6Hz), 6. 96 (1H, d, J=8.9Hz), 7. 03 (2H, d, J=8.9Hz), 7. 10 (1H, dt, J=1.7, 7.6Hz), 7. 16 (1H, dt, J=1.7, 7.6Hz), 7. 40-7. 31 (4H, m), 8. 42 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8. 53 (1H, br. s) 11. 94 (1H, s).

[0529]

例376:化合物番号376の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2ーヘキシルオキシー5ー(メチルスルホニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:33.0%

1H-NMR (CDC13): δ 0. 92 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 40-1. 59 (6H, m), 1. 90-2. 01 (2H, m), 3. 09 (3 H, s), 4. 22 (2H, t, J=6. 3Hz), 7. 01 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 06 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 40-7. 43 (2H, m), 7. 73 (1H, dd, J=8. 6, 2. 3Hz), 8. 74 (1H, brs), 8. 99 (1H, d, J=2. 3Hz), 11. 76 (1H, s).

[0530]

例377:化合物番号377の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3'ーアミノー2,2,4'ートリメ チルプロピオフェノンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:44.8%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 38 (9H, s), 2. 38 (3H, s)

, 7. 01 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 31 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 42 (1H, dd, J=8. 9, 2. 6Hz), 7. 53 (1H, d, J=2. 6Hz), 7. 57 (1H, dd, J=7. 9, 2. 0Hz), 7. 83 (1H, brs), 8. 11 (1H, d, J=2. 0Hz), 11. 82 (1H, s).

[0531]

例378:化合物番号378の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシー2- (1-ピロリル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:53.4%

1H-NMR (CDC13): δ 2. 46 (3H, s), 6. 51-6. 52 (2H, m), 6. 82-6. 85 (3H, m), 6. 93 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 06 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 30 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 32 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9Hz), 7. 61 (1H, s), 8. 29 (1H, s), 11. 86 (1H, br. s).

[0532]

例379:化合物番号379の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-トシルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:8.0%

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 2. 38 (3H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 25-7. 31 (3H, m), 7. 46 (1H, dd, J=2. 6, 8. 9Hz), 7. 68 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 74 (1H, d, J=2. 3Hz), 7. 96 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 56 (1H, d, J=2. 0Hz), 10. 75 (1H, s), 11. 70 (1H, s).

[0533]

例380:化合物番号380の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-トシルアニリンを用

いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 43.5%

1H-NMR (CDC13): δ 2. 38 (3H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 27 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 29 (1H, dd, J=2. 0, 6. 6Hz), 7. 46 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9Hz), 7. 68 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 73 (2H, d, J=2. 3Hz), 7. 97 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 56 (1H, d, J=2. 0Hz), 10. 73 (1H, s), 11. 71 (1H, s).

[0534]

例381:化合物番号381の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロー5- (メチルスルホニル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:28.8%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 3. 12 (3H, s), 7. 03 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 38 (1H, dd, J=8. 6, 10. 2Hz), 7. 45 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9Hz), 7. 53 (1H, d, J=2. 3Hz), 7. 80 (1H, ddd, J=2. 3, 4. 6, 8. 6Hz), 8. 25 (1H, s), 8. 98 (1H, dd, J=2. 3, 7. 7Hz), 11. 33 (1H, br. s).

[0535]

例382:化合物番号382の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシー5-フェノキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.0%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 3. 98 (3H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 90 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 95-7. 0 0 (3H, m), 7. 04-7. 09 (1H, m), 7. 29-7. 35 (2H, m), 7. 38 (1H, dd, J=8. 8, 2. 6Hz), 7. 47 (1H, d, J=2. 6Hz), 8. 19 (1H, d, J=2. 9Hz), 8. 61 (1

H, brs), 11. 92 (1H, s).

[0536]

例383:化合物番号383の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノー4-メチルピフェニルを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 47.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 2. 33 (3H, s), 7. 06 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 43-7. 52 (4H, m), 7. 64-7. 67 (2H, m), 8. 04 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 19 (1H, d, J=1.5Hz), 10. 40 (1H, s), 12. 22 (1H, s).

[0537]

例384:化合物番号384の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(α, α-ジメチルベンジル)-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:89.0%

 $\begin{array}{l} 1_{\rm H-NMR} \; ({\rm CDC}\, 1_3) \; : \; \delta \quad 1. \; 7\, 2 \; (6\, H, \; s) \; , \; 3. \; 9\, 3 \; (3\, H, \; s) \\ , \; 6. \; 8\, 3 \; (1\, H, \; d, \; J=8. \; 8\, H\, z) \; , \; 6. \; 9\, 3 \; (1\, H, \; d\, d, \; J=2. \; 6 \\ , \; 8. \; 8\, H\, z) \; , \; 6. \; 9\, 6 \; (1\, H, \; d, \; J=9. \; 2\, H\, z) \; , \; 7. \; 1\, 5-7. \; 2\, 0 \\ (1\, H, \; m) \; , \; 7. \; 2\, 5-7. \; 2\, 8 \; (4\, H, \; m) \; , \; 7. \; 3\, 6 \; (1\, H, \; d\, d, \; J=2. \; 6\, H\, z) \; , \; 8. \; 3\, 5 \; (1\, H, \; d, \; J=2. \; 6\, H\, z) \; , \; 8. \; 3\, 5 \; (1\, H, \; d, \; J=2. \; 6\, H\, z) \; , \; 8. \; 3\, 5 \; (1\, H, \; d, \; J=2. \; 6\, H\, z) \; , \; 8. \; 5\, 1 \; (1\, H, \; s) \; , \; 1\, 2. \; 0\, 4 \; (1\, H, \; s) \; . \end{array}$

[0538]

例385:化合物番号385の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-モルホリノー2-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 46-3. 52 (4 H, m), 3. 85-3. 94 (4 H, m), 7. 03 (1 H, d, J=8. 8 Hz), 7. 47 (1 H, dd, J=2. 9, 8. 8 Hz), 7. 80 (1 H, dd, J=2. 6,

8. 8 Hz), 7. 82 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 7. 88 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8. 20 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 10. 70 (1 H, s), 11. 43 (1 H, s)

[0539]

例386:化合物番号386の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-フルオロ-2-(1-イミダゾリル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:33.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 99 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 12-7. 19 (2H, m), 7. 42-7. 51 (3H, m), 7. 89 (1H, d, J=2.8Hz), 7. 93 (1H, d, J=1.1Hz), 8. 34 (1H, dd, J=11.4, 2.8Hz), 10. 39 (1H, s), 11. 76 (1H, brs).

[0540]

例387:化合物番号387の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-プチル-5-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:15.3%

1H-NMR (CDC13) : δ 0. 99 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 39-1. 51 (2H, m), 1. 59-1. 73 (2H, m), 2. 71-2. 79 (2H, m), 7. 03 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 41-7. 4 9 (3H, m), 7. 92 (1H, s), 8. 07 (1H, dd, J=2. 3, 8. 4Hz), 8. 75 (1H, d, J=2. 4Hz), 11. 51 (1H, s).

[0541]

例388:化合物番号388の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-ヒドロキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:36.0%

1H-NMR (CDC13): δ 0. 70 (3H, t, J=7. 4Hz), 1. 28 (6H, s), 1. 63 (2H, q, J=7. 4Hz), 6. 97 (1H, d, J=6. 3Hz), 7. 00 (1H, d, J=6. 6Hz), 7. 08 (1H, s), 7. 14 (1H, dd, J=2. 5, 8. 6Hz), 7. 36 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 42 (1H, dd, J=2. 5, 8. 8Hz), 7. 57 (1H, d, J=2. 5Hz), 8. 28 (1H, s), 11. 44 (1H, s).

[0542]

例389:化合物番号389の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-メチルアニリンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:74.2%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 2. 27 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 6. 90 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4Hz), 6. 98 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 05 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 47 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0Hz), 7. 97 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 24 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 79 (1H, s), 12. 03 (1H, s).

[0543]

例390:化合物番号390の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジフルオロアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:81.5%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 6. 98-7. 07 (1H, m), 7. 0 7 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 37-7. 49 (1H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 7, 3. 0Hz), 7. 95 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 15-8. 22 (1H, m), 10. 83 (1H, s), 12. 25 (1H, s).

[0544]

例391:化合物番号391の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,5-ジフルオロアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:82.0%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 00 (1H, tt, J=9.3, 2.1), 7. 03 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 47 (1H, dd, J=7.5, 2.7Hz), 7. 49 (1H, d, J=2.7Hz), 7. 51 (1H, d, J=2.1Hz), 7. 82 (1H, d, J=3.0Hz), 10.63 (1H, s), 11.43 (1H, brs).

[0545]

例392:化合物番号392の化合物の製造

原料として、2-(5-プロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノー4-[(1,1-ジメチル) エチル] チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル(化合物番号197)を用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:85.5%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 44 (9H, s), 7. 00 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 62 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 8. 02 (1H, d, J=2.4Hz), 11.83 (1H, brs), 12.04 (1H, brs), 12.98 (1H, brs).

[0546]

例393:化合物番号393の化合物の製造

原料として、5ープロモサリチル酸、及び2ーアミノー4ーフェニルチアゾール -5ー酢酸 メチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題 化合物を得た。(本化合物は、例203(1)の化合物である。)

収率:32.1%

mp 288. 5-229. 5°C.

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 6 6 (3 H, s), 3. 9 5 (2 H, s), 6. 9 9 (1 H, d, J=8. 0 Hz), 7. 4 2 (1 H, d, J=6

. 0 Hz), 7. 48 (2 H, brt, J=7.6 Hz), 7. 56-7.61 (3 H, m), 8. 07 (1 H, d, J=2.4 Hz), 11.85 (1 H, brs), 11.98 (1 H, brs).

[0547]

例394:化合物番号394の化合物の製造

2- (5-プロモー2-ヒドロキシベンゾイル) アミノー4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号209) を用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 (本化合物は、例212(1)の化合物である。)

収率:67.0%

)

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 00 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7. 42-7.44 (3 H, m), 7. 62 (1 H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7. 70-7.72 (2 H, m), 8. 04 (1 H, d, J=2.4 Hz), 12.31 (1 H, brs), 12.99 (1 H, brs).

[0548]

例395:化合物番号395の化合物の製造

 $(1) \ 2 - r \ge J - 4 - [3, 5 - \forall Z \ ($ トリフルオロメチル $) \ フェニル] チアゾール$

3', 5' -ビス(トリフルオロメチル)アセトフェノン(0.51g, 2.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(753mg, 2mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール(5mL)、チオウレア(152mg, 2mmol)を加え、30分間加熱 還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(<math>n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製、n-0キサンで懸濁洗浄して、標題化合物の薄黄白色結晶(520.1mg, 83.3%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 5. 03 (2H, s), 6. 93 (1H, s), 7. 77 (1H, s), 8. 23 (2H, s).

[0549]

(2) $5-\rho$ ロロー 2-ヒドロキシーNー $\{4-[3,5-$ ピス(トリフルオロメチル)フェニル] チアゾールー 2-イル $\}$ ベンズアミド(化合物番号 395) 5-クロロサリチル酸(172.6mg, 1mmo1)、2-アミノー4-[3], 5-ピス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール(312.2mg, 1mmo1)、三塩化リン(44μ L,0.5mmo1)、モノクロロベンゼン(5mL)の混合物を 4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= $3:1\rightarrow 2:1$)で精製して、標題化合物の淡黄白色粉末(109.8mg, 23.5%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 08 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 53 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7. 94 (1H, d, J=3.0Hz), 8. 07 (1H, s), 8. 29 (1H, s), 8. 60 (2H, s), 11. 77 (1H, s), 12. 23 (1H, s).

[0550]

例396:化合物番号396の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノピリジンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:23.2%

 $\begin{array}{c} 1_{H-NMR} \; (\text{DMSO}-d_6) \; : \; \delta \quad \ \, 7. \; \; 0\; 2 \; \; (1\,H,\;d,\;J=9.\;\; 3\,H\,z) \; , \\ 7. \; \; 4\; 2 \; \; (1\,H,\;d\,d\,d,\;J=9.\;\; 0,\;4.\;\; 8,\;0.\;\; 6\,H\,z) \; , \; 7. \;\; 4\; 7 \; \; (1\,H\;,\;d\,d,\;J=8.\;\; 7,\;5.\;\; 7\,H\,z) \; , \\ 8. \; \; 1\; 5 \; \; (1\,H,\;d\,d\,d,\;J=8.\;\; 4,\;2.\;\; 4,\;1.\;\; 5\,H\,z) \; , \; 8.\;\; 3\; 5 \; \; (1\,H\;,\;d\,d\,d,\;J=7.\;\; 8,\;1.\;\; 5\,H\,z) \; , \; 8.\;\; 8\; 6 \; \; (1\,H,\;d,\;J=2.\;\; 4\,H\,z) \; , \\ 1\; 0. \; \; 7\; 0 \; \; (1\,H,\;s) \; . \end{array}$

[0551]

例397:化合物番号397の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2ーアミノー6ープロモピリジンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:12.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 07 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 42 (1H, d, J=7.8Hz), 7. 51 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 82 (1H, t, J=7.5Hz), 7. 94 (1H, d, J=3.0Hz), 8. 24 (1H, d, J=7.8Hz), 10. 95 (1H, s), 11. 97 (1H, s).

[0552]

例398:化合物番号398の化合物の製造

(1) 2-アセトキシー5-クロローN-(ピリダジンー2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシー5-クロロ安息香酸、及び2-アミノピリダジンを用いて例198(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:19.7%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2. 42 (3H, s), 7. 19 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 54 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 8. 0 1 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 28 (1H, dd, J=2. 4, 1. 8 Hz), 8. 42 (1H, d, J=2. 4Hz), 9. 09 (1H, s), 9. 66 (1H, d, J=1. 8Hz).

[0553]

(2) 5-クロロー2-ヒドロキシーN-(ピリダジンー2-イル) ベンズアミド (化合物番号398)

原料として、2-アセトキシー5-クロローN-(ピリダジンー2-イル)ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:72.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 09 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 52 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 96 (1H, d, J= 2. 7 Hz), 8. 44-8. 47 (2 H, m), 9. 49 (1 H, s), 10 . 99 (1 H, s), 12. 04 (1 H, s).

[0554]

例399:化合物番号399の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモピリミジンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:10.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 98 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 59 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8. 00 (1H, d, J=2.8Hz), 8. 86 (2H, s), 11. 09 (1H, s), 11. 79 (1H, s).

[0555]

例400:化合物番号400の化合物の製造

原料として、2-(5-プロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノー4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸(化合物番号394)、及びプロピルアミンを用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:23.1%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 0. 82 (3H, t, J=7.5Hz), 1. 39-1.51 (2H, m), 3. 13 (2H, q, J=6.6Hz), 7. 02 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 40-7.48 (3H, m), 7. 63 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 68-7.72 (2H, m), 8. 06 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 18 (1H, t, J=5.7Hz), 11. 87 (1H, brs), 12. 14 (1H, brs).

[0556]

例401:化合物番号401の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:15.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 49 (3H, s), 7. 07 (1H,

d, J=8.7Hz), 7. 52 (1H, dd, J=8.7, 2. 8Hz), 7. 84 (1H, s), 7. 97 (1H, d, J=2.8Hz), 8. 60 (1H, s), 10. 69 (1H, brs), 12. 07 (1H, brs).

[0557]

例402:化合物番号402の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:66.5%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 03 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 48 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 73 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 86 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 00 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8. 32 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 69 (1H, s), 11. 49 (1H, s).

[0558]

例403:化合物番号403の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:33.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 1. 24 (6H, d, J=6.6Hz), 2. 97-3. 06 (1H, m), 7. 06 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 51 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 61 (1H, s), 7. 62 (1H, d, J=7.5Hz), 7. 98 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 03 (1H, d, J=8.1Hz), 10. 67 (1H, s), 12. 21 (1H, s).

[0559]

例404:化合物番号404の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:68.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7.03 (1H, d, J=8.6Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.62 (1H, t, J=7.9Hz), 7.90 (1H, d, J=3.0Hz), 7.94 (1H, d, J=9.2Hz), 8.21 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.58 (1H, brs).

[0560]

例405:化合物番号405の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロー4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:18.7%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 08 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 54 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 94 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 17 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 8. 46 (1H, d, J=1.8Hz), 8. 88 (1H, d, J=9.0Hz), 12. 19 (1H, s), 12. 25 (1H, s).

[0561]

例406:化合物番号406の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,6-ジクロロー4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:22.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 07 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 55 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 99 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 10 (2H, s), 10. 62 (1H, s), 11. 88 (1H, s).

[0562]

例407:化合物番号407の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:55.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 04 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 49 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 80 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 17 (2H, s), 8. 43 (1H, s), 10. 94 (1H, s), 11. 34 (1H, s).

[0563]

例408:化合物番号408の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-プロモー3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:81.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 3 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7. 48 (1 H, d d, J=9.0, 2.7 Hz), 7. 85-7. 94 (3 H, m), 8. 31 (1 H, d, J=1.8 Hz), 10. 67 (1 H, s), 11. 48 (1 H, s).

[0564]

例409:化合物番号409の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブロモー2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:41.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 07 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 52 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 93-7. 97 (3H, m), 8. 21 (1H, d, J=9.3Hz), 10. 81 (1H, s), 12. 28 (1H, s).

[0565]

例410:化合物番号410の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-プロモー4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:17.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 10 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 53 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7. 82 (1H, dd, J = 9. 0, 1. 8 H z), 7. 98 (1 H, d, J = 3. 0 H z), 8. 11 (
1 H, d, J = 1. 5 H z), 8. 67 (1 H, d, J = 8. 7 H z), 11.
0 5 (1 H, s), 12. 40 (1 H, s).

[0566]

例411:化合物番号411の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-フルオロ-2-(トリフルオロメ チル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:36.0%

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (\text{DMSO}-d_6) \; : \; \delta \quad \; 7. \;\; 0.6 \;\; (1\,H,\;d,\;J=9.\;\; 0\,H\,z) \; , \\ 7. \;\; 5.2 \;\; (1\,H,\;d\,d,\;J=8.\;\; 7,\;2.\;\; 7\,H\,z) \; , \;\; 7. \;\; 6.3 \;\; (1\,H,\;t\,d,\;J=8.\;\; 7,\;3.\;\; 3\,H\,z) \; , \;\; 7. \;\; 7\,1 \;\; (1\,H,\;d\,d,\;J=8.\;\; 7,\;3.\;\; 0\,H\,z) \; , \\ 7. \;\; 9.7 \;\; (1\,H,\;d,\;J=2.\;\; 7\,H\,z) \; , \;\; 8. \;\; 1\,1 \;\; (1\,H,\;d\,d,\;J=8.\;\; 7,\;5.\;\; 1\,H\,z) \; , \;\; 1\,0. \;\; 6.7 \;\; (1\,H,\;s) \; , \;\; 1\,2.\;\; 2\,0 \;\; (1\,H,\;s) \; . \end{array}$

[0567]

例412:化合物番号412の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピルオキシー2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:39.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 29 (6 H, d, J=5.7 Hz), 4. 67-4.79 (1 H, m), 7. 04 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7. 22 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7. 30 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7. 51 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7. 86 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7. 99 (1 H, d, J=3.0 Hz), 10. 50 (1 H, s), 12.18 (1 H, s).

[0568]

例413:化合物番号413の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2,4ージメトキシー5ー(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:19.0%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 3. 93 (3H, s), 4. 03 (3H, s), 6. 70 (1H, s), 6. 98 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 39 (1H, dd, J=8. 9, 2. 6Hz), 7. 45 (1H, d, J=2. 6Hz), 8. 29 (1H, brs,), 8. 54 (1H, s), 11. 92 (1H, s).

[0569]

収率:66.0%

例414:化合物番号414の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジフルオロー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 6 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7. 5 1 (1 H, d d, J=8.8, 2.8 Hz), 7. 8 2 (1 H, t, J=10.7 Hz), 7. 9 4 (1 H, d, J=2.8 Hz), 8. 6 4 (1 H, d, J=8.0 Hz), 10. 7 8 (1 H, s), 12. 3 7 (1 H, brs).

[0570]

例415:化合物番号415の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:24.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 6 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7. 5 2 (1 H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7. 9 4 (1 H, d, J=2.8 Hz), 8. 17 (1 H, dd, J=1.8, 8.9 Hz), 8. 3 1 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8. 6 3 (1 H, d, J=8.9 Hz), 11. 16 (1 H, s), 12.45 (1 H, br.s).

[0571]

例416:化合物番号416の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-2-(4-クロロベンゼンスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の

操作を行い、標題化合物を得た。

収率:8.5%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 6. 98 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 13 (1H, d, J=2.6Hz), 7. 22 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 34 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 40 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 7. 66 (1H, s), 8. 71 (1H, s), 8. 80 (1H, s), 11. 42 (1H, s).

[0572]

例417:化合物番号417の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:22.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 08 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 55 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7. 93 (1H, d, J=2.8Hz), 8. 52 (1H, s), 9. 13 (1H, s), 12. 38 (1H, brs), 12. 45 (1H, s).

[0573]

例418:化合物番号418の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,3-ジフルオロー4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:21.8%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 07 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 53 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 7. 66 (1H, dt, J=1.8, 7.7Hz), 7. 93 (1H, d, J=2.6Hz), 8. 35 (1H, t, J=7.7Hz), 11. 02 (1H, d, J=1.5Hz), 12. 32 (1H, s).

[0574]

例419:化合物番号419の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4, 4'-ジアミノー2, 2'-ビス (トリフルオロメチル) ビフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化 合物を得た。

収率:35.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 05 (2H, d, J=8.8Hz), 7. 39 (2H, d, J=8.5Hz), 7. 49-7.51 (2H, m), 7. 91 (2H, d, J=2.5Hz), 7. 99 (2H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 8. 31 (2H, d, J=1.9Hz), 10. 71 (2H, s), 11. 54 (2H, s).

[0575]

例420:化合物番号420の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2,3,5,6ーテトラフルオロー4 - (トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化 合物を得た。

収率:42.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 08 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7. 53 (1 H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 7. 89 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.65 (1 H, br. s), 11.76 (1 H, br. s)

[0576]

例421:化合物番号421の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3'-アミノアセトアニリドを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:22.4%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 05 (3H, s), 7. 01 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 24-7. 39 (3H, m), 7. 47 (1H, d d, J=9. 0, 3. 0Hz), 7. 97 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 03 (1H, s), 10. 01 (1H, s), 10. 41 (1H, s), 11. 87 (1H, s).

[0577]

例422:化合物番号422の化合物の製造

(1) 2-アセトキシー5-クロローN-(3-カルバモイルフェニル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシー5-クロロ安息香酸、及び3-アミノベンズアミドを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:15.8%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2. 33 (3H, s), 5. 89 (1H, brs), 6. 31 (1H, brs), 7. 14 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 42-7. 49 (2H, m), 7. 55-7. 58 (1H, m), 7. 80 (1H, d, J=2.7Hz), 7. 93 (1H, d, J=8.1Hz), 8. 07 (1H, s), 8. 71 (1H, s).

[0578]

(2) 5-クロロー2-ヒドロキシーN-(3-カルバモイルフェニル) ベンズ アミド (化合物番号 4 2 2)

原料として、2-アセトキシー5-クロローN-(3-カルバモイルフェニル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:76.0%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.40 (1H, brs), 7.45 (1H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 7.98-7.99 (2H, m), 8.15 (1H, t, J=1.8Hz), 10.51 (1H, s), 11.85 (1H, s).

[0579]

例423:化合物番号423の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3ーアミノーNーメチルベンズアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:19.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 79 (3H, d, J=4.5Hz), 7. 03 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 43-7. 51 (2H, m), 7. 59 (1H, dt, J=8.1, 1.5Hz), 7. 87 (1H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz), 7. 99 (1H, d, J=2.4Hz), 8. 15 (1H, t, J=1.8Hz), 8. 46 (1H, d, J=4.2Hz), 10. 52 (1H, s), 11. 84 (1H, s).

[0580]

例424:化合物番号424の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,6-ジイソプロピルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:52.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 14 (12H, s), 2. 96-3. 13 (2H, m), 7. 16 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 23 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 33 (1H, dd, J=8. 4, 6. 6Hz), 7. 52 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 8. 11 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 09 (1H, s), 12. 40 (1H, s).

[0581]

例425:化合物番号425の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メチルアニリンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:58.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 29 (3H, s), 7. 01 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 18 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 58 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 98 (1H, d, J=2. 7Hz), 10. 35 (1H, s), 11. 94 (1H, s).

[0582]

例426:化合物番号426の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,6-ジメチルアニリンを用いて例

16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:59.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 19 (6H, s), 7. 01 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 15-7. 16 (2H, m), 7. 50 (1H, d, J=9.0, 2.7Hz), 8. 07 (1H, d, J=2.7Hz), 10. 03 (1H, s), 10. 10 (1H, s), 12. 29 (1H, s).

[0583]

例427:化合物番号427の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,4-ジメチルアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:68.3%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 20 (3H, s), 2. 23 (3H, s), 7. 01 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 13 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 40-7. 47 (2H, m), 7. 47 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7Hz), 7. 99 (1H, d, J=2. 7Hz), 10. 29 (1H, s), 11. 97 (1H, brs).

[0584]

例428:化合物番号428の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4,6-トリメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:61.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 2. 14 (6H, s), 2. 26 (3H, s), 6. 95 (2H, s), 7. 00 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 4 8 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 8. 09 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 03 (1H, s), 12. 37 (1H, s).

[0585]

例429:化合物番号429の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41. 4%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 7.00(1H, d, J=9.0Hz), 7.09(1H, d, J=7.5Hz), 7.40-7.48(3H, m), 7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.64(1H, s), 7.94(1H, s), 11.66(1H, s).

[0586]

例430:化合物番号430の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ベンジルアニリンを用いて例16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:93.3%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 4.08 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=2.5Hz), 6.92 (1H, d, J=8.8Hz), 7.20-7.4 (9H, m), 7.53 (1H, brs), 7.85 (1H, d, J=8.0Hz), 12.01 (1H, brs).

[0587]

例431:化合物番号431の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:20.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 3 (1 H, d, J=9. 3 H z), 7. 3 9 (2 H, d, J=9. 0 H z), 7. 4 8 (1 H, d d, J=9. 0, 2. 7 H z), 7. 8 3 (2 H, d, J=9. 3 H z), 7. 9 2 (1 H, d, J=2. 7 H z), 10. 5 4 (1 H, s), 11. 7 8 (1 H, s).

[0588]

例432:化合物番号432の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:60.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 08 (1H, d, J=8. 7Hz),

7. 48-7. 54 (2 H, m), 7. 75 (1 H, d, J=2. 1 Hz), 7. 98 (1 H, d, J=2. 7 Hz), 8. 44 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 10. 93 (1 H, s), 12. 31 (1 H, s).

[0589]

例433:化合物番号433の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び4ー(tertーブチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:69.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 29 (9H, s), 7. 01 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 39 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 61 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 99 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 37 (1H, s), 11. 9 6 (1H, s).

[0590]

例434:化合物番号434の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,3-ジメチルアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:79.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 14 (3H, s), 2. 29 (3H, s), 7. 03 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 06-7. 15 (2H, m), 7. 46-7. 51 (2H, m), 8. 05 (1H, d, J=3. 0Hz), 10. 32 (1H, s), 12. 28 (1H, s).

[0591]

例435:化合物番号435の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノインダンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:80.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 98-2. 08 (2H, m), 2. 8 1-2. 89 (4H, m), 7. 01 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 21

 $(1 \text{ H, d, J} = 8.\ 0, \text{ Hz})$, 7. 42 $(1 \text{ H, dd, J} = 8.\ 0, 1.\ 9$ Hz), 7. 48 $(1 \text{ H, dd, J} = 8.\ 8, 2.\ 8 \text{ Hz})$, 7. 60 (1 H, s), 7. 99 $(1 \text{ H, d, J} = 2.\ 8, \text{ Hz})$, 10. 34 (1 H, s), 12. 00 (1 H, brs).

[0592]

例436:化合物番号436の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジメチルアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:37.1%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 2. 23 (3H, s), 2. 28 (3H, s), 7. 03 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 10 (1H, s), 7. 4 9 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7Hz), 7. 63 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 03 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 24 (1H, s), 12. 25 (1H, s).

[0593]

例437:化合物番号437の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-イソプロピルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:21.5%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 1. 36 (6H, d, J=6.0Hz), 4. 52-4.64 (1H, m), 6.75 (1H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz), 6.99 (1H, d, J=8.7Hz), 7.03 (1H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz), 7.25-7.31 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.81 (1H, s).

[0594]

例438:化合物番号438の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,6-ジクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:10.3%

1H-NMR (DMSO-d6): δ 7. 05 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 43 (1H, dd, J=8.7, 7.8Hz), 7. 54 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 62 (1H, d, J=8.1Hz), 8. 05 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 52 (1H, s), 12. 01 (1H, s).

[0595]

例439:化合物番号439の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:76.8%

 $\begin{array}{l} 1 H-NMR \; (DMSO-d_6) \; : \; \delta \quad 1. \; \; 2 \; 6 \; (6 \; H, \; d, \; J=6. \; \; 3 \; Hz) \; , \\ 4. \; \; 5 \; 2-4. \; \; 6 \; 4 \; (1 \; H, \; m) \; , \; \; 6. \; \; 9 \; 3 \; (2 \; H, \; dt \; , \; J=9. \; 0, \; 2. \; 1 \; Hz) \; , \; 7. \; \; 4 \; 6 \; (1 \; H, \; dd \; , \; J=9. \; 0, \; 2. \; 7 \; Hz) \; , \; 7. \; \; 5 \; 8 \; (2 \; H, \; dt \; , \; J=9. \; 0, \; 2. \; 1 \; Hz) \; , \; 7. \; \; 9 \; 9 \; (1 \; H, \; d, \; J=3. \; 0 \; Hz) \; , \; 1 \; 0. \; 3 \; 6 \; (1 \; H, \; s) \; , \; 1 \; 1. \; 8 \; 3 \; (I \; H, \; b \; r \; s) \; . \end{array}$

[0596]

例440:化合物番号440の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-プロモー2-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:59.2%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 7. 01 (1H, d, J=9.3Hz), 7. 42-7. 52 (4H, m), 8. 23 (1H, s), 8. 31 (1H, d, J=9.3Hz), 11. 35 (1H, s).

[0597]

例441:化合物番号441の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブチルアニリンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.6%

1H-NMR (CDC13) : δ 0. 89 (3H, t, J=6.9Hz), 1. 27-1.36 (6H, m), 1. 56-1.64 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.8Hz), 6.99 (1H, d, J=9.0Hz), 7.21 (2H, d, J=8.7Hz), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7.44-7.49 (3H, m), 7.80 (1H, s), 11.96 (1H, s).

[0598]

例442:化合物番号442の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メチルアニリンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:88.3%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2. 38 (3H, s), 6. 98 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 03 (1H, d, J=7.4Hz), 7. 25-7. 4 0 (4H, m), 7. 48 (1H, d, J=2.2Hz), 7. 83 (1H, brs), 11. 92 (1H, brs).

[0599]

例443:化合物番号443の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-シクロヘキシルアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:90.6%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 1. 15-1. 47 (5H, m), 1. 56-1. 87 (5H, m), 2. 40-2. 53 (2H, m), 7. 01 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 21 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8. 8, 2. 7Hz), 7. 60 (2H, d, J=8. 5H), 8. 00 (1H, d, J=2. 7Hz), 10. 36 (1H, s), 11. 98 (1H, brs).

[0600]

例444:化合物番号444の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ベンジルアニリンを用いて例16

と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:90.3%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 93 (2H, s), 7. 01 (1H,

d, J = 9.0 Hz), 7. 16-7.32 (7H, m), 7. 57 (1H, d)

d, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.61 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.

96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.37 (1H, s).

[0601]

例445:化合物番号445の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノー4, 5-ジメトキシベン ゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:52.8%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=8.7Hz), 7.40 (1H, s), 7.5 2 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=3.0Hz), 10.93 (1H, s), 12.31 (1H, s).

[0602]

例446:化合物番号446の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び6-アミノー1, 4-ベンゾジオキサンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:79.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 4. 25 (4H, s), 6. 86 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 00 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 12 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5Hz), 7. 33 (1H, d, J=2. 5Hz), 7. 46 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5Hz), 7. 97 (1H, d, J=2. 5Hz), 10. 27 (1H, s), 11. 96 (1H, s).

[0603]

例447:化合物番号447の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジクロロ-5-(イソプロピ

ルオキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:76.1%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 1. 35 (6H, d, J=6.0Hz), 4. 58-4.66 (1H, m), 7. 07 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 51 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7. 68 (1H, s), 7. 98 (1H, d, J=3.0Hz), 8. 35 (1H, s), 10. 94 (1H, s), 12. 34 (1H, s).

[0604]

例448:化合物番号448の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノー2-クロロベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:57.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 48 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 78 (1H, d, J=2.7Hz), 7. 82 (1H, dd, J=9.0, 2.1Hz), 7. 97 (1H, d, J=8.7Hz), 8. 19 (1H, d, J=2.1Hz), 10. 79 (1H, s), 11. 38 (1H, s).

[0605]

例449:化合物番号449の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:50.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.60 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz), 7.76 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.85 (1H, d, J=3.0Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4Hz), 10.61 (1H, s), 11.51 (1H, s).

[0606]

例450:化合物番号450の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノー3-メチルベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:80.6%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 36 (3H, s), 7. 06 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 49 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 71 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8Hz), 7. 77 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 40 (1H, d, J=8. 4Hz), 10. 76 (1H, s), 12. 31 (1H, brs).

[0607]

例451:化合物番号451の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,3-ジクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:37.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 08 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 40-7.48 (2H, m), 7. 52 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7. 98 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 40 (1H, dd, J=7.2, 2.4Hz), 11.00 (1H, s), 12.32 (1H, s).

[0608]

例452:化合物番号452の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロアニリンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:67.3%

 $\begin{array}{l} 1 \\ H-NMR & (DMSO-d_6) : \delta \quad 7. \ 0.8 & (1\,H,\ d,\ J=8.\ 7\,H\,z) \;, \\ 7. \ 2.0 & (1\,H,\ t\,d,\ J=8.\ 1,\ 1.\ 8\,H\,z) \;, \; 7.\ 4.0 & (1\,H,\ t\,d,\ J=8.\ 4,\ 1.\ 8\,H\,z) \;, \; 7.\ 5.7 & (1\,H,\ d\,d,\ J=8.\ 4,\ 1.\ 8\,H\,z) \;, \; 8.\ 0.0 & (1\,H,\ d,\ J=2.\ 7\,H\,z) \;, \\ 7. \ 5.7 & (1\,H,\ d\,d,\ J=8.\ 4,\ 1.\ 8\,H\,z) \;, \; 8.\ 4.0 & (1\,H,\ d\,d,\ J=8.\ 4,\ 1.\ 8\,H\,z) \;, \; 1.0.\ 8.9 \\ & (1\,H,\ s) \;, \; 1.2.\ 2.7 & (1\,H,\ s) \;. \end{array}$

[0609]

例453:化合物番号453の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピル-3-メチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:21.6%

1H-NMR (CDCl₃): δ 1. 23 (6H, d, J=6. 9Hz), 2. 36 (3H, s), 3. 12 (1H, m), 6. 89 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 15-7. 40 (5H, m), 7. 48 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 83 (1H, brs).

[0610]

例454:化合物番号454の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-[(1,1-ジメチル)プロピル]フェノールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:24.9%

1H-NMR (CDC13) : δ 0. 69 (3H, t, J=7. 5Hz), 1. 28 (6H, s), 1. 63 (2H, q, J=7. 5Hz), 6. 98 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 01 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 06 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, =8. 4, 2. 4Hz), 7. 35 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 42 (IH, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 56 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 26 (1H, s), 11. 44 (1H, s).

[0611]

例455:化合物番号455の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルアニリンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:64.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 28 (3H, s), 7. 05 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 13 (1H, td, J=7. 5, 1. 5Hz), 7 . 22-7. 30 (2H, m), 7. 50 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7H

z), 7. 83 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 03 (1H, d, J=3. 0Hz), 10. 32 (1H, s), 12. 22 (1H, s).

[0612]

例456:化合物番号456の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-プチルアニリンを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:82.1%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0. 90 (3 H, t, J=7. 2 Hz), 1. 24-1. 36 (2 H, m), 1. 50-1. 60 (2 H, m), 2. 56 (2 H, t, J=7. 2 Hz), 7. 01 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 19 (2 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 47 (1 H, dd, J=8. 7, 2. 4 Hz), 7. 59 (2 H, d, J=8. 4 Hz), 7. 98 (1 H, d, J=2. 7 Hz), 10. 36 (1 H, s), 11. 94 (1 H, s).

[0613]

例457:化合物番号457の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:12.7%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 09 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 52 (1H, d, J=8.1Hz), 7. 53 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7. 76 (1H, t, J=8.7Hz), 7. 95 (1H, d, J=3.0Hz), 8. 34 (1H, d, J=8.4Hz), 11. 17 (1H, s), 12. 39 (1H, s).

[0614]

例458:化合物番号458の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノー5-メチルベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:9.0%

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC13) : δ 2. 48 (3H, s), 7. 01 (1H, d,

 $J=9.\ 0\,H\,z)$, 7. 10 (1H, dd, $J=8.\ 0$, 0. 9Hz), 7. 4 4 (1H, d, $J=9.\ 0$, 2. 4Hz), 7. 56 (1H, d, $J=8.\ 1\,H\,z$), 7. 62 (1H, d, $J=2.\ 4\,H\,z$), 8. 22 (1H, s), 8. 5 4 (1H, brs), 11. 25 (1H, brs).

[0615]

例459:化合物番号459の化合物の製造

原料として、5 ークロロサリチル酸、及び4 ーベンジルオキシアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 26.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 5. 11 (2H, s), 6. 99-7. 0 5 (3H, m), 7. 33-7. 49 (6H, m), 7. 60 (2H, d, J=9.0Hz), 7. 99 (1H, d, J=2.7Hz), 10. 33 (1H, s), 12. 02 (1H, s).

[0616]

例460:化合物番号460の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び4ーアミノー2, 2ージフルオロベン ゾ [1, 3] ジオキソールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:66.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 05 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 31-7. 32 (2H, m), 7. 51 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 7. 70 (1H, dd, J=5.6, 3.8Hz), 7. 96 (1H, d, J=2.8Hz), 10.59 (1H, s), 12.05 (1H, brs)

[0617]

例461:化合物番号461の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノー2, 2, 3, 3-テトラフルオロー2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:67.9%

 $^{1}H-NMR$ (CDCl₃): δ 6. 99-7. 03 (2H, m), 7. 21-7. 27 (2H, m), 7. 45 (1H, dd, J=8. 9, 2. 5Hz), 7. 52 (1H, d, J=2. 5Hz), 8. 13 (1H, s), 11. 44 (1H, s).

[0618]

例462:化合物番号462の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)スルファニルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:52.3%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.03 (1H, d, J=8.8Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.82 (1H, d, J=2.6Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, d, J=2.2Hz), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s).

[0619]

例463:化合物番号463の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロー4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:68.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 7 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7. 5 2 (1 H, d d, J=2.6, 8.8 Hz), 7. 85-7.89 (1 H, m), 7. 9 3 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8. 17 (1 H, d, J=2.9 Hz), 8. 6 7 (1 H, d, J=9.5 Hz), 11. 92 (1 H, s), 12. 14 (1 H, s).

[0620]

例464:化合物番号464の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノー2, 2-ジフルオロベン

ソ[1, 3] ジオキソールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:75.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 02 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 42-7. 43 (2H, m), 7. 48 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 7. 90 (1H, d, J=2.5Hz), 10. 54 (1H, s), 11. 69 (1H, s).

[0621]

例465:化合物番号465の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ベンジルアニリンを用いて例16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:66.4%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 3. 99 (2H, s), 6. 97 (1H, d, J=9. 1Hz), 7. 06 (1H, d, J=7. 4Hz), 7. 18-7. 4 8 (8H, m), 7. 37 (1H, dd, J=9. 1, 2. 5Hz), 7. 45 (1H, d, J=2. 5Hz), 7. 80 (1H, brs), 11. 88 (1H, s).

[0622]

例466:化合物番号466の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-二トロー4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:40.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 33 (3H, s), 7. 05 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 25 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7. 33 (1H, d, J=1.8Hz), 7. 49 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 7. 97-8. 00 (2H, m), 10. 37 (1H, s), 12. 15 (1H, s).

[0623]

例467:化合物番号467の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,3,5-トリフルオロアニリンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:54.2%

 $\begin{array}{l} 1_{H-NMR} \; (\text{DMSO-d6}) \; : \; \delta \quad 7. \; \; 0.6 \; \; (1\,H,\;d,\;J=8.\;\;8\,H\,z) \; , \\ 7. \; \; 2\,8-7. \; \; 3.7 \; \; (1\,H,\;m) \; , \; \; 7. \; \; 5.1 \; \; (1\,H,\;d\,d,\;J=2.\;\;6,\;8.\;\;8 \\ H\,z) \; , \; \; 7. \; \; 9.2 \; \; (1\,H,\;d,\;J=2.\;\;6\,H\,z) \; , \; \; 7. \; \; 9.8-8. \; \; 0.4 \; \; (1\,H,\;m) \; , \; 1.0. \; 9.3 \; \; (1\,H,\;s) \; , \; 1.2. \; 2.7 \; \; (1\,H,\;b\,r.\;s) \\ \end{array}$

例468:化合物番号468の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4'-アミノベンゾー15-クラウン-5を用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:45.1%

[0624]

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 3. 74-3. 77 (8 H, m), 3. 90-3 . 92 (4 H, m), 4. 10-4. 15 (4 H, m), 6. 83 (1 H, d, J=8. 5 Hz), 6. 96-6. 99 (2 H, m), 7. 24 (1 H, d, J=2. 5 Hz), 7. 36 (1 H, dd, J=2. 5, 8. 8 Hz), 7. 53 (1 H, s), 8. 06 (1 H, br. s), 11. 92 (1 H, s).

[0625]

例469:化合物番号469の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-プロモー2-フルオロアニリンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:45.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 5 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7. 43-7.53 (2 H, m), 7. 64-7.71 (1 H, m), 7. 94 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8. 20 (1 H, dd, J=8.4, 8.8 Hz), 10.70 (1 H, s), 12.16 (1 H, s).

[0626]

例470:化合物番号470の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ビス(メタンスルホニル)ア

ニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:7.2%

1H-NMR (CDC13): δ 3. 13 (3H, s), 3. 21 (3H, s), 7. 04 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 48 (1H, dd, J=2. 2, 8. 9Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 2Hz), 8. 24 (1H, dd, J=2. 4, 9. 0Hz), 8. 56 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 91 (1H, d, J=8. 9Hz), 10. 96 (1H, s), 11. 57 (1H, s).

[0627]

例471:化合物番号471の化合物の製造

5-クロロサリチル酸(87 mg, 0.5 mm o 1)、2, 2-ビス(3-アミノー4-メチルフェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン(363 mg, 1 mm o 1)、三塩化リン(44 μ L, 0.5 mm o 1)、トルエン(4 mL)の混合物を4 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物の白色(16 mg, 4.9%)を得た。(後述する例52 9、化合物番号529 の化合物を副生成物として得た。)

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 2. 34 (6H, s), 7. 04 (4H, d, J=8.8Hz), 7. 39 (2H, d, J=8.4Hz), 7. 48 (2H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 7. 96 (2H, d, J=2.9Hz), 8. 19 (2H, s), 10. 44 (2H, s), 12. 17 (2H, s).

[0628]

例472:化合物番号472の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び6-アミノ-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:10.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 03 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 48 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 50 (1H, d, J=

9. 0 H z), 7. 5 9 (1 H, dd, J = 8. 8, 2. 2 H z), 7. 8 6 (
1 H, d, J = 2. 7 H z), 7. 9 2 (1 H, d, J = 2. 2 H z), 1 0.
5 9 (1 H, s), 1 1. 5 5 (1 H, s).

[0629]

例473:化合物番号473の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノー5-クロロベンゾフェノンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:27.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 6. 96 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 43 (1H, dd, J=8. 7, 3. 0Hz), 7. 49-7. 56 (3H, m), 7. 64-7. 75 (5H, m), 8. 21 (1H, d, J=9. 3Hz), 11. 21 (1H, s), 11. 83 (1H, s).

[0630]

例474:化合物番号474の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモー4-フルオロアニリンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.1%

 $\begin{array}{l} 1\text{H}-\text{NMR} \; (\text{DMSO}-\text{d6}) \; : \; \delta \quad \; 7. \; \; 0 \; 7 \; (1\; \text{H, d, J}=9. \; \; 0\; \text{Hz}) \; , \\ 7. \; \; 3\; 1-7. \; \; 3\; 8 \; (1\; \text{H, m}) \; , \; \; 7. \; \; 5\; 1 \; (1\; \text{H, dd, J}=9. \; \; 0, \; 3. \; \; 0 \\ \text{Hz}) \; , \; \; 7. \; \; 7\; 2 \; (1\; \text{H, d, J}=8. \; 1, \; 3. \; \; 0\; \text{Hz}) \; , \; \; 8. \; \; 0\; 0 \; (1\; \text{H, d}) \; , \\ , \; \; J=3. \; \; 0\; \text{Hz}) \; , \; \; 8. \; \; 2\; 3 \; (1\; \text{H, dd, J}=9. \; 3, \; 5. \; \; 4\; \text{Hz}) \; , \; 1\; 0 \\ . \; \; \; 7\; 0 \; (1\; \text{H, s}) \; , \; 1\; 2. \; 2\; 4 \; (1\; \text{H, s}) \; . \end{array}$

[0631]

例475:化合物番号475の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ヘキシルオキシアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:74.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 0. 88 (3H, t, J=6.6Hz), 1. 28-1.46 (6H, m), 2.49-2.52 (2H, m), 3.95

(2H, t, J=6.6Hz), 6.91-6.96(2H, m), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, dd, J=8.8, 2.9Hz), 7.55-7.61(2H, m), 8.00(1H, d, J=2.9Hz), 10.31(1H, s), 12.03(1H, s).

[0632]

例476:化合物番号476の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 2-ビス(3-アミノフェニル)-1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:64.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 6. 99 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7. 11 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7. 45 (2 H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7. 50 (2 H, t, J=8.4 Hz), 7. 86 (2 H, d, J=2, 6 Hz), 7. 88-7. 91 (4 H, m), 10. 53 (2 H, s).

[0633]

例477:化合物番号477の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4,5-トリクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:38.9%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 7. 02 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 46 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 49 (1H, s), 7. 57 (1H, s), 8. 41 (1H, br. s), 8. 63 (1H, s), 11. 42 (1H, s).

[0634]

例478:化合物番号478の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-イソプロピルアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:55.3%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 1. 22 (6H, d, 6. 9Hz), 2. 76-2. 94 (1H, m), 7. 01 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 04 (1H, d, J=7.9Hz), 7. 29 (1H, t, J=7.9Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7. 54 (1H, d, J=7.9Hz), 7. 9Hz), 7. 57 (1H, s), 7. 98 (1H, d, J=2.6Hz), 10. 37 (1H, s), 11. 90 (1H, brs).

[0635]

例479:化合物番号479の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノベンゾニトリルを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:45.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 3 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7. 4 7 (1 H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 7. 8 3 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7. 8 4 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7. 9 2 (2 H, d, J=8.9 Hz), 10. 7 1 (1 H, s), 11. 5 9 (1 H, b r s).

[0636]

例480:化合物番号480の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノベンゾニトリルを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:97.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 03 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 48 (1 H, d d, J=9. 0, 2. 7 Hz), 7. 56-7. 63 (2 H, m), 7. 88 (1 H, d, J=2. 7 Hz), 7. 95-8. 02 (1 H, m), 8. 20-8. 21 (1 H, m), 10. 62 (1 H, s), 11. 57 (1 H, s).

[0637]

例481:化合物番号481の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,4-ジメトキシアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:73.3%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 3. 75 (3H, s), 3. 76 (3H, s), 6. 95 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 01 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 24 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 7. 38 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 8. 00 (1H, d, J=2. 4Hz), 10. 30 (1H, s), 12. 01 (1H, s).

[0638]

例482:化合物番号482の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノフェニル酢酸 エチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:66.1%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 19 (3H, t, J=7.5Hz), 3. 64 (2H, s), 4. 08 (2H, q, J=7.2Hz), 7. 01 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 26 (2H, d, J=8.7Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7. 64 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 96 (1H, d, J=2.4Hz), 10. 40 (1H, s), 11. 87 (1H, s).

[0639]

例483:化合物番号483の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3- [(トリフルオロメチル)スルファニル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:67.1%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 7. 01 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 42 (1H, dd, J=8. 9, 2. 3Hz), 7. 47-7. 53 (2H, m), 7. 51 (1H, d, J=2. 3Hz), 7. 76 (1H, dt, J=7. 6Hz, 2. 0Hz), 7. 88 (1H, brs), 7. 92 (1H, s), 1. 64 (1H, s).

[0640]

例484:化合物番号484の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4- [(トリフルオロメチル)スルファニル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:63.2%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 7. 01 (1H, d, J=8.9Hz), 7. 43 (1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 7. 50 (1H, d, J=2.3Hz), 7. 70 (4H, s), 7. 90 (1H, brs), 11. 60 (1H, s).

[0641]

例485:化合物番号485の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメタンスルホニル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:38.7%

1H-NMR (DMSO-d₆); δ 7. 04 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 49 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7. 80 (1H, d, J=2.6Hz), 8. 12 (2H, d, J=9.4Hz), 8. 17 (2H, d, J=9.4Hz), 8. 16 (1H, s), 10. 95 (1H, s), 11. 37 (1H, brs).

[0642]

例486:化合物番号486の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,4-ジフルオロアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:75.4%

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 7. 02 (1H, d, J=8.9Hz), 7. 39-7.51 (3H, m), 7. 85-7.93 (2H, m), 10.51, (1H, s), 11.60 (1H, s).

[0643]

例487:化合物番号487の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-エチニルアニリンを用いて例16

と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:35.8%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 4. 22 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 25 (1H, d, J=7.6Hz), 7. 39 (1H, t, J=7.6Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7. 70 (1H, d, J=7.6Hz), 7. 89 (1H, s), 7. 91 (1H, d, J=2.6Hz), 10. 46 (1H, s), 11. 69 (1H, brs).

[0644]

例488:化合物番号488の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び4ー(secーブチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:40.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 0. 77 (3H, t, 7. 4Hz), 1. 19 (3H, d, 6. 9Hz), 1. 50-1. 61 (2H, m), 2. 52-2. 62 (1H, m), 7. 01 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 20 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8. 9, 2. 6Hz), 7. 60 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 98 (1H, d, J=2. 6Hz), 10. 36 (1H, s), 11. 94 (1H, brs).

[0645]

例489:化合物番号489の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3ークロロー4ーメトキシアニリンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:75.7%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 6. 98 (2H, t, J=9. 2Hz), 7. 38-7. 44 (2H, m), 7. 47 (1H, d, J=2.6Hz), 7. 6 6 (1H, d, J=2.6Hz), 7. 73 (1H, br. s), 11. 81 (1H, s).

[0646]

例490:化合物番号490の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノベンゾフェノンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:34.3%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 02 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 48 (1H, dd, J=9.1, 2.6Hz), 7. 52-7.62 (4H, m), 7. 68-7.79 (3H, m), 7. 93 (1H, d, J=2.6Hz), 8. 02 (1H, d, J=7.9Hz), 8. 16 (1H, s), 10. 60 (1H, s), 11.68 (1H, brs).

[0647]

例491:化合物番号491の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メトキシアニリンを用いて例16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:23.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 76 (3H, s), 6. 69-6. 7 5 (1H, m), 7. 01 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 25-7. 28 (2H, m), 7. 39 (1H, s), 7. 47 (1H, dd, J=8. 6, 2 . 6Hz), 7. 94 (1H, d, J=2. 6Hz), 10. 39 (1H, s), 11. 81 (1H, brs).

[0648]

例492:化合物番号492の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4'-アミノアセトアニリドを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:36.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 50 (3H, s), 7. 01 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8. 6, 2. 6Hz), 7. 57 (2H, d, J=9. 1Hz), 7. 61 (2H, d, J=9. 1Hz), 7. 98 (1H, d, J=2. 6Hz), 9. 95 (1H, s), 10. 38 (1H, s), 11. 99 (1H, brs).

[0649]

例493:化合物番号493の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及びスルファニルアミドを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:25.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7.03 (1H, d, J=8.9Hz), 7.31 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 7.81 (2H, d, J=8.9Hz), 7.89 (2H, d, J=8.9Hz), 7.89 (1H, d, J=2.3Hz), 10.70 (1H, s), 11.55 (1H, brs).

[0650]

例494:化合物番号494の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-アミノフェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。(後述する例 498、化合物番号 498の化合物との混合物を分離して得た。)

収率:11.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 02 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7.68 (2H, d, J=8.7Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7Hz), 7.91 (1H, d, J=2.6Hz), 8.69 (1H, s), 10.62 (1H, s).

[0651]

例495:化合物番号495の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロー4-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:39.6%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 7. 04 (1H, d, J=8.9Hz), 7. 47 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 7. 54 (1H, d, J=2.3Hz), 8. 25 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8. 39 (1H)

ページ: 363/

, d, J = 2.3 Hz), 8. 73 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 8. 76 (1 H, b r. s), 11. 22 (1 H, s).

[0652]

例496:化合物番号496の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジフルオロアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:67.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7.05 (1H, dd, J=1.7, 8.9 Hz), 7.15 (1H, dt, J=1.7, 9.2 Hz), 7.41 (1H, dd, J=2.3, 8.9, 9.2 Hz), 7.51 (1H, dt, J=2.3, 8.9 Hz), 7.98 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.11 (1H, dd, J=8.9, 15.1 Hz), 10.59 (1H, s), 12.13 (1H, s).

[0653]

例497:化合物番号497の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(ジフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:85.9%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 01 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 19 (1H, t, J=74.2Hz), 7. 20 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7. 74 (2H, d, J=8.9Hz), 7. 94 (1H, d, J=2.6Hz), 10. 47 (1H, s), 11.80 (1H, brs).

[0654]

例498:化合物番号498の化合物の製造

前述した例494において、化合物番号494の化合物との混合物を分離して 得た。

収率:11.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 02 (1H, d, J=8.6Hz),

7. 46 (1 H, dd, J=8. 6, 2. 3 Hz), 7. 83 (2 H, d, J=8. 1 Hz), 7. 88 (1 H, d, J=2. 3 Hz), 7. 95 (2 H, d, J=8. 1 Hz), 10. 71 (1 H, s).

[0655]

例499:化合物番号499の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(メチルスルファニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:67.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 49 (3H, s), 7. 00-7. 0 5 (1H, m), 7. 01 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 31 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 46 (1H, dd, J=8. 9, 2. 6Hz), 7. 44-7. 49 (1H, m), 7. 68 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 9 3 (1H, d, J=2. 6Hz), 10. 47 (1H, s).

[0656]

例500:化合物番号500の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メタンスルホニルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:28.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 20 (3H, s), 7. 03 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 48 (1H, dd, J=8. 3, 2. 6Hz), 7. 87 (1H, d, J=2. 6Hz), 7. 92 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 98 (2H, d, J=8. 9Hz), 10. 75 (1H, s), 11. 45 (1H, brs).

[0657]

例501:化合物番号501の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノー4-メチルベンゾフェノンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:8.7%

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC13): δ 2.50 (3H, s), 6.98 (1H, d,

 $J=8. \ 3 \ Hz) \ , \ 6. \ 9 \ 9 \ (1 \ H, \ d, \ J=7. \ 3 \ Hz) \ , \ 7. \ 3 \ 9 \ (1 \ H, \ d, \ J=2. \ 0, \ 8. \ 6 \ Hz) \ , \ 7. \ 4 \ 8-7. \ 6 \ 4 \ (4 \ H, \ m) \ , \ 7. \ 7 \ 2 \ (2 \ H, \ d, \ J=7. \ 6 \ Hz) \ , \ 7. \ 8 \ 3 \ (1 \ H, \ d, \ J=2. \ 3 \ Hz) \ , \ 8. \ 5 \ 7 \ (1 \ H, \ s) \ , \ 1 \ 2. \ 1 \ 8 \ (1 \ H, \ s) \ , \ 1 \ 2. \ 3 \ 4 \ (1 \ H, \ b \ r. \ s) \ .$

[0658]

例502:化合物番号502の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3ーアミノーNーブチルベンゼンスルホンアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:46.7%

 $\begin{array}{l} 1\text{H}-\text{NMR} \; (\text{DMSO}-\text{d6}) \; : \; \delta \quad \ \, 0. \; \; 80 \; (3\;\text{H, t, J}=7. \; \; 3\;\text{Hz}) \; , \\ 1. \; 1\; 7-1. \; \; 4\;1 \; (4\;\text{H, m}) \; , \; 2. \; 7\; 3-2. \; 8\;0 \; (2\;\text{H, m}) \; , \; 7. \; \; 0\;3 \\ (1\;\text{H, d, J}=8. \; 9\;\text{Hz}) \; , \; 7. \; \; 4\;8 \; (1\;\text{H, dd, J}=8. \; 9, \; 2. \; 0\;\text{Hz}) \; , \; 7. \; \; 5\; 3-7. \; \; 6\;4 \; (2\;\text{H, m}) \; , \; 7. \; \; 8\; 7-7. \; \; 9\;2 \; (1\;\text{H, m}) \; , \; 7 \\ . \; 9\;2 \; (1\;\text{H, d, J}=2. \; 0\;\text{Hz}) \; , \; 8. \; 2\;7 \; (1\;\text{H, s}) \; , \; 1\;0. \; 6\;2 \; (1\;\text{H, s}) \; , \; 1\;1. \; 6\;3 \; (1\;\text{H, s}) \; . \end{array}$

[0659]

例503:化合物番号503の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3ー(ベンジルオキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:68.5%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5. 11 (2H, s), 6. 79-6. 8 3 (1H, m), 7. 01 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 27-7. 49 (9H, m), 7. 93 (1H, d, J=3. 0Hz), 10. 40 (1H, s), 11. 79 (1H, brs).

[0660]

例504:化合物番号504の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及びN-(4-アミノフェニル)-4-メ チルベンゼンスルホンアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を 得た。 収率:40.6%

1H-NMR (DMSO-d6): δ 2. 33 (3H, s), 6. 99 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 07 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 34 (2H, d, J=8.3Hz), 7. 45 (1H, dd, J=8.6, 2.1Hz), 7. 53 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 63 (2H, d, J=8.3Hz), 7. 90 (1H, d, J=2.1Hz), 10. 14 (1H, s), 10. 33 (1H, s), 11. 81 (1H, brs).

[0661]

例505:化合物番号505の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(モルホリノ)アニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:29.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 0 9 (4 H, t, J=4.6 Hz), 3. 7 4 (4 H, t, J=4.6 Hz), 6. 9 4-7. 0 1 (3 H, m), 7 . 4 6 (1 H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 7. 5 5 (2 H, d, J=8.9 Hz), 8. 0 1 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10. 2 9 (1 H, s), 12. 10 (1 H, brs).

[0662]

例506:化合物番号506の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(tert-ブチル)アニリンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:76.1%

 $1_{\rm H-NMR}$ (CDC1₃): δ 1. 35 (9H, s), 6. 99 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 24-7. 28 (1H, m), 7. 32-7. 35 (1H, m), 7. 40 (1H, dd, J=8. 9, 2. 3Hz), 7. 46-7. 50 (2H, m), 7. 51 (1H, d, J=2. 3Hz), 7. 81 (1H, b), 11. 94 (1H, s).

[0663]

例507:化合物番号507の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(5-メチルフラン-2-イル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:61.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 3.6 (3 H, s), 6. 22-6. 2 3 (1 H, m), 6. 81 (1 H, d, J=3. 0 Hz), 7. 02 (1 H, d, J=8. 9 Hz), 7. 36-7. 51 (3 H, m), 7. 58-7. 61 (1 H, m), 7. 99-8. 01 (2 H, m), 10. 49 (1 H, s), 11 . 85 (1 H, b r s).

[0664]

例508:化合物番号508の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(1-ヒドロキシエチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:37.6%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 80 (3H, d, J=6.6Hz), 5. 33 (1H, q, J=6.6Hz), 7. 01 (1H, d, J=8.9Hz), 7. 25 (1H, d, J=7.9Hz), 7. 38 (1H, t, J=7.9Hz), 7. 47 (1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 7. 65 (1H, d, J=7.9Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 96 (1H, d, J=2.3Hz), 10. 48 (1H, s), 11. 80 (1H, brs).

[0665]

例509:化合物番号509の化合物の製造

原料として、5ークロロサリチル酸、及び3ーアミノベンゼンスルホンアミドを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:18.7%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 3 (1 H, d, J=8. 9 H z), 7. 4 1 (2 H, s), 7. 4 8 (1 H, dd, J=8. 9, 2. 6 H z), 7. 5 4-7. 6 2 (2 H, m), 7. 8 4-7. 8 8 (1 H, m), 7. 9 3 (1 H, d, J=2. 6 H z), 8. 3 0 (1 H, s), 10. 6 4 (1 H, s), 11. 6 8 (1 H, b r s).

[0666]

例510:化合物番号510の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(トリフルオロメタンスルホニル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:62.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 3 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7. 48 (1 H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 7. 82-7. 88 (3 H, m), 8. 23-8. 26 (1 H, m), 8. 67 (1 H, s), 10. 88 (1 H, s), 11. 45 (1 H, brs).

[0667]

例511:化合物番号511の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモー4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:17.1%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 7. 02 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 26-7. 31 (1H, m), 7. 44 (1H, dd, J=8. 9, 2. 6Hz), 7. 53 (2H, d, J=2. 6Hz), 8. 41 (1H, brs,), 8. 42 (1H, d, J=8. 9Hz), 11. 57 (1H, s).

[0668]

例512:化合物番号512の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,4-(ジヘキシルオキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:60.5%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 0. 91 (6H, t, J=6.3Hz), 1. 34-1.61 (12H, m), 1. 76-1.89 (4H, m), 3. 97-4.04 (4H, m), 6.88 (1H, d, J=8.9Hz), 6.97-7.00 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=2.6Hz), 7.38 (1H, d, J=8.9, 2.6Hz), 7.47 (1H, d, J=2.6Hz), 7.73 (1H, s), 11.97 (1H, s).

[0669]

例513:化合物番号513の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,4-ジクロロアニリンを用いて例 16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:16.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 03 (1H, d, J=8.7Hz), 77. 47 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 61-7. 70 (2H, m), 7. 86 (1H, d, J=2.7Hz), 8. 11 (1H, d, J=2.1Hz), 10. 56 (1H, s), 11. 53 (1H, s).

[0670]

例514:化合物番号514の化合物の製造

原料として、5 - クロロサリチル酸、及び3 - ヘキシルオキシアニリンを用いて 例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:88.2%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.89 (3H, t, J=7.0Hz), 1.28-1.47 (6H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.6Hz), 6.69-6.73 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.39-7.40 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.94 (1H, d, J=2.6Hz), 10.34 (1H, s), 11.80 (1H, s).

[0671]

例515:化合物番号515の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-エトキシー4-フルオロー2-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:20.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 1. 43 (3H, t, J=7.0Hz), 4. 27 (2H, q, J=7.0Hz), 7. 07 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 52 (1H, dd, J=8.8, 2.9Hz), 7. 95 (1H, d, J=2. 9Hz), 8. 15 (1H, d, J=11. 4Hz), 8. 57 (1H
, d, J=8. 4Hz), 12. 16 (1H, s), 12. 26 (1H, s).
[0672]

例516:化合物番号516の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ヒドロキシー3-メチルー1-ナフチルアミンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:5.9%

1H-NMR (DMSO-d6): δ 2. 38 (3H, s), 7. 03 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 43 (2H, s), 7. 46 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 50-7. 54 (2H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 78 (1H, dd, J=6. 0, 2. 7Hz), 8. 03 (1H, brs), 8. 18 (1H, dd, J=6. 0, 3. 6Hz), 11. 98 (1H, brs).

[0673]

例517:化合物番号517の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献:国際公開第99/65449号パンフレット

例518:化合物番号518の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献:国際公開第99/65449号パンフレット

例519:化合物番号519の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献:国際公開第99/65449号パンフレット

例520:化合物番号520の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献:国際公開第99/65449号パンフレット

例521:化合物番号521の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献:国際公開第99/65449号パンフレット

例522:化合物番号522の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献:国際公開第99/65449号パンフレット

例523:化合物番号523の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献:国際公開第99/65449号パンフレット

[0674]

例524:化合物番号524の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノビフェニルを用いて例16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:52.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 3 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 33-7. 38 (1 H, m), 7. 44-7. 51 (3 H, m), 7. 67 -7. 72 (4 H, m), 7. 82 (2 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 98 (1 H, d, J=2. 4 Hz), 10. 49 (1 H, s), 11. 84 (1 H, s).

[0675]

例525:化合物番号525の化合物の製造

 $5-スルフォサリチル酸(218mg, 1mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(229mg, 1mmol)、三塩化リン(88<math>\mu$ L, 1mmol)、オルトーキシレン(5mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の白色固体(29mg, 9.2%)を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 15 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 65 (2H, s), 7. 73 (1H, s), 7. 81 (1H, s), 7. 8 2 (1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8. 23 (1H, d, J=2.5 Hz), 8. 38 (2H, s), 10. 87 (1H, s), 11. 15 (1H, brs).

[0676]

例526:化合物番号526の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ビス(トリフルオロメチル)

アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:6.9%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 7.03 (1H, dd, J=8.7, 0.6H z), 7.43-7.48 (2H, m), 7.91 (1H, d, J=9.0Hz), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=8.7Hz), 11.26 (1H, s).

[0677]

例527:化合物番号527の化合物の製造

原料として、3-フェニルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:64.6%

 $\begin{array}{l} 1 \\ H-NMR & (DMSO-d_6) : \delta \quad 7. \quad 12 \ (1\,H,\ t,\ J=8.\ 1\,H\,z) \ , \\ 7. \quad 3\, 7 \ (1\,H,\ t\,t,\ J=7.\ 5,\ 1.\ 5\,H\,z) \ , \ 7.\ 4\, 3-7.\ 4\, 8 \ (2\,H,\ m) \ , \ 7.\ 5\, 6-7.\ 6\, 0 \ (3\,H,\ m) \ , \ 7.\ 9\, 1 \ (1\,H,\ s) \ , \ 8.\ 0\, 7, \\ (1\,H,\ d\,d,\ J=8.\ 1,\ 1.\ 5\,H\,z) \ , \ 8.\ 4\, 8 \ (2\,H,\ s) \ , \ 1\, 1.\ 0\, 0 \ \\ (1\,H,\ s) \ , \ 1\, 2.\ 1\, 6 \ (1\,H,\ s) \ . \end{array}$

[0678]

例528:化合物番号528の化合物の製造

原料として、4-フルオロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:65.7%

 $1_{\rm H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 6. 81-6. 90 (2H, m), 7. 8 4 (1H, s,), 7. 93-7. 98 (1H, m,), 8. 45 (2H, s,), 10. 78 (1H, s), 11. 81 (1H, s,).

[0679]

例529:化合物番号529の化合物の製造

前述した例471において、化合物番号471の化合物との混合物を分離して得た。

収率: 9. 4%

 1_{H-NMR} (CD₃OD) : δ 2. 16 (3H, s), 2. 34 (3H, s), 6. 69 (1H, d, J=8. 2Hz), 6. 76 (1H, brs) 6. 95 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 02 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 15 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 29 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 37 (1H, dd, J=8. 8, 2. 6Hz), 7. 97 (1H, d, J=2. 6Hz), 7. 98 (1H, s).

[0680]

例530:化合物番号530の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:75.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 13 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 54 (1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7. 94 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7. 95 (1H, d, J=2.6Hz), 8. 15 (1H, t, J=1.5Hz), 8. 75 (1H, d, J=8.8Hz), 11. 25 (1H, s), 12.45 (1H, s).

[0681]

例531:化合物番号531の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-[2-アミノー4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:11.6%

 1_{H-NMR} (CD₃OD) : δ 6. 88 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 19 (2H, d, J=8.9Hz), 7. 24 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 33 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7. 46 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7. 76 (2H, d, J=8.9Hz), 7. 98 (1 H, d, J = 2.7 Hz), 8.96 (1 H, s).

[0682]

例532:化合物番号532の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノー4-(4-メトキシフェノキシ) ベンゾトリフルオライドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:88.1%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 3. 85 (3 H, s) 6. 81 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 6. 97-7. 02 (3 H, m), 7. 08 (2 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 30 (1 H, m), 7. 40 (1 H, dd, J = 8. 8, 1 . 9 Hz), 7. 45 (1 H, d, J = 2. 2 Hz), 8. 70 (1 H, s), 8. 78 (1 H, d, J = 1. 6 Hz), 11. 76 (1 H, s).

[0683]

例533:化合物番号533の化合物の製造

原料として、サリチル酸、及び2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを 用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:47.8%

 1_{H-NMR} (CD₃OD) : δ 7. 00-7. 06 (2H, m), 7. 48 (1H, dt, J=1. 5, 7. 5Hz), 7. 74 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 01-8. 08 (2H, m), 8. 79 (1H, s), 11. 09 (1H, s), 12. 03 (1H, s).

[0684]

例534:化合物番号534の化合物の製造

(1) 2-アミノー4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール 原料として、2',4'-ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例 395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:97.1%

 l_{H-NMR} (CDCl₃) : δ 5. 01 (2H, s), 7. 09 (1H, s), 7. 28 (1H, dd, J=8. 4, 2. 1Hz), 7. 45 (1H, d, J

= 2.1 Hz), 7.82 (1 H, d, J = 8.4 Hz). [0685]

(2) 5-クロロー2ーヒドロキシーNー [4-(2, 4-ジクロロフェニル) チアゾールー2ーイル] ベンズアミド(化合物番号534)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:8.0%

1H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 08 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 50-7. 55 (2H, m), 7. 72-7. 76 (2H, m), 7. 91 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 95 (1H, d, J=2.4Hz), 11. 87 (1H, brs), 12. 09 (1H, brs).

[0686]

例535:化合物番号535の化合物の製造

原料として、3ーイソプロピルサリチル酸、及び3,5ービス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:99.2%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 1. 26 (6H, d, J=6.9Hz), 3. 44 (1H, Hept, J=6.9Hz), 6. 92 (1H, t, J=7.8Hz), 7. 38 (1H, dd, J=8.1, 1.2Hz), 7. 44 (1H, d, J=7.5Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 13 (3H, s), 11. 8 (1H, s).

[0687]

例536:化合物番号536の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-ヒドロキシー3-イソプロピルベンズアミド(化合物番号535;100mg,0.26mmol)の四塩化炭素(5mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、臭素(14.4 μ L,0.28mmol)及び鉄粉(1.7mg,0.03mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残

 1_{H-NMR} (CDCl₃): δ 1. 25 (6H, d, J=6.9Hz), 3. 39 (1H, Hept, J=6.9Hz), 7. 49-7. 51 (2H, m), 7. 71 (1H, brs), 8. 11-8. 14 (3H, m), 11. 81 (1H, brs).

[0688]

例537:化合物番号537の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド(化合物番号328;150mg,0.41mmol)のメタノール/水(3:1)混合溶液(5mL)に、N-ブロモコハク酸イミド(88.2mg,0.50mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-n+1):酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(167mg,91.5%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 2. 28 (3H, s), 7. 47 (1H, s), 7. 50 (1H, d, J=2.4Hz), 7. 71 (1H, s), 8. 08 (1H, brs), 8. 13 (2H, s), 11. 71 (1H, s).

[0689]

例538:化合物番号538の化合物の製造

(1) 1-(3-ニトロフェニル) -5-フェニルー3-(トリフルオロメチル) ピラゾール

4, 4, 4-トリフルオロー1-フェニルー1, 3-ブタンジオン(432. 3 mg, 2mmo1)、3-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩(379. 2mg, 2mmo1)、濃塩酸(0. 2mL)、エタノール(8mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留

去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= $4:1\rightarrow 3:1$)で精製して、標題化合物の薄黄白色粉末(6.3.11. $5\,\mathrm{mg}$, 9.4...7%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 6. 80 (1H, s), 7. 23-7. 26 (2H, m), 7. 35-7. 45 (3H, m), 7. 54 (1H, t, J=8. 4Hz), 7. 63 (1H, ddd, J=8. 1, 1. 8, 1. 2Hz), 8. 19-8. 25 (2H, m).

[0690]

(2) 1-(3-rミノフェニル) -5-フェニル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール

 1_{H-NMR} (CDCl₃): δ 3. 78 (2H, s), 6. 54 (1H, ddd, J=7. 8, 1. 8, 0. 6Hz), 6. 65 (1H, ddd, J=8. 4, 2. 4, 0. 9Hz), 6. 73-6. 75 (2H, m), 7. 07 (1H, t, J=8. 1Hz), 7. 24-7. 36 (5H, m).

[0691]

(3) 5-クロロー2-ヒドロキシーN- {3- [5-フェニルー3-(トリフルオロメチル) ピラゾールー1ーイル] フェニル ベンズアミド (化合物番号538)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-(3-アミノフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:74.4%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 6.77 (1H, s), 6.97-7.03 (

2 H, m), 7. 27-7. 45 (8 H, m), 7. 65 (1 H, ddd, J=8. 4, 2. 1, 0. 9 H z), 7. 74 (1 H, t, J=2. 1 H z), 7. 93 (1 H, s), 11. 63 (1 H, s).

[0692]

例539:化合物番号539の化合物の製造

(1) 5 - (tert-ブチル) -1 - (4-ニトロフェニル) -3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

原料として、1, 1, 1ートリフルオロー5, 5ージメチルー2, 4ーヘキサンジオン、及び4ーニトロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて例538(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:94.7%

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 1. 23 (9H, s), 6. 51 (1H, s), 7. 62 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 37 (2H, d, J=9. 0Hz).

[0693]

(2) 1-(4-アミノフェニル) <math>-5-(tert-ブチル) -3-(トリフルオロメチル) ピラゾール

原料として、5-(tertーブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル) ピラゾールを用いて例538(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:98.9%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 1. 20 (9H, s), 4. 00 (2H, br), 6. 40 (1H, s), 6. 69 (2H, d, J=8.7Hz), 7. 14 (2H, d, J=9.0Hz).

[0694]

(3) N- $\{4-[5-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル<math>\}$ -5-クロロー2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号539)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-(5-アミノフェニル)-5-(

tertープチル) -3- (トリフルオロメチル) ピラゾールを用いて例16と 同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:57.6%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 1. 23 (9H, s), 6. 47 (1H, s), 7. 00 (1H, d, J=9.0Hz), 7. 40-7. 44 (3H, m), 7. 57 (1H, d, J=2.4Hz), 7. 72 (2H, d, J=8.7Hz), 8. 15 (1H, s), 11. 58 (1H, s).

[0695]

例540:化合物番号540の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-ヒドロキシ-3-フェニルベンズアミド(化合物番号 5 2 7)を用いて例 5 3 7 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:67.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆): δ 7. 36-7. 50 (3H, m), 7. 5 5-7. 59 (2H, m), 7. 71 (1H, d, J=2.1Hz), 7. 93 (1H, brs), 8. 28 (1H, d, J=2.1Hz), 8. 45 (2H, s), 11. 06 (1H, brs), 12. 16 (1H, brs).

[0696]

例541:化合物番号541の化合物の製造

(1) 2-アミノー4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾール

原料として、3', 4' -ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例 395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 17 (2H, s), 7. 24 (1H, s), 7. 62 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 78 (1H, dd, J=8. 7, 2. 7Hz), 8. 22 (1H, d, J=2. 4Hz).

[0697]

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号541)

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2ーアミノー4ー(3,4ージクロロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:15.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 08 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 52 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 71 (1H, d, J=8.4Hz), 7. 91 (1H, d, J=1.8Hz), 7. 94 (1H, s), 8. 18 (1H, d, J=1.5Hz), 12. 09 (2H, bs).

[0698]

例542:化合物番号542の化合物の製造

(1) 2-アミノー4- [4-(トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール 原料として、4'-(トリフルオロメチル) アセトフェノン、及びチオウレアを 用いて例395(1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.5%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 18 (2H, s), 7. 26 (1H, s), 7. 72 (2H, d, J=8. 4Hz), 8. 00 (2H, d, J=8. 1Hz).

[0699]

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-4-[4-[4-(トリフルオロメチル)] フェニル] チアゾールー2-イル ベンズアミド(化合物番号542) 原料として、5-クロロサリチル酸、及び<math>2-アミノ-4-[4-(トリフルオロメチル)] フェニル] チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:16.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 0 9 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7. 5 3 (1 H, d d, J=8.7, 2.7 Hz), 7. 8 1 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7. 9 6 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7. 9 8 (1 H, s), 8. 16 (2 H, d, J=8.1 Hz), 11. 91 (1 H, bs), 12. 13 (1 H, bs).

[0700]

例543:化合物番号543の化合物の製造

(1) $2-rセトキシーN- <math>\{4-[3,5-ピス(トリフルオロメチル) ピラ ゾールー<math>1-$ イル] フェニル $\}$ -5-クロロベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び1-(4-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.8%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 2. 36 (3H, s), 7. 78 (1H, s), 7. 14 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 48-7. 51 (3H, m), 7. 77 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 83 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 25 (1H, s).

[1-(4-アミノフェニル) -3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ピラゾール:「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」,2000年,第43巻,第16号,p.2975-2981参照]

[0701]

収率:73.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 48 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 63 (2H, d, J=8.7Hz), 7. 84 (1H, s), 7. 89 (1H, d, J=3.0Hz), 7. 94 (2H, d, J=9.0Hz), 10. 65 (1H, s), 11. 58 (1H, s).

[0702]

例544:化合物番号544の化合物の製造

(1) 3, 5-ピス (トリフルオロメチル) -1- (3-ニトロフェニル) ピラ ゾール

原料として、ヘキサフルオロアセチルアセトン、及び3ーニトロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて例538(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:94.0%

 $\begin{array}{l} 1_{H}-\text{NMR} \; (\text{CDC1}_{3}) \; : \; \delta \quad \; 7. \; \; 16 \; (1\,\text{H, s}) \; , \; 7. \; \; 77 \; (1\,\text{H, dd} \; d) \\ , \; \; J=8. \; \; 7, \; 8. \; \; 1\,\text{Hz}) \; , \; \; 7. \; \; 8\,8-7. \; \; 9\,1 \; (1\,\text{H, m}) \; , \; 8. \; \; 4\,2-8 \\ . \; \; 4\,5 \; (2\,\text{H, m}) \; . \\ \end{array}$

[0703]

(2) 1 - (3-アミノフェニル) <math>-3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ピラ ゾール

原料として、3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1-(3-ニトロフェニル) ピラゾールを用いて例538(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:73.1%

 1_{H-NMR} (CDC1₃) : δ 3. 89 (2H, s), 6. 77-6. 87 (3H, m), 7. 04 (1H, s), 7. 26 (1H, t, J=8. 7Hz).

[0704]

 $(3) 2-rセトキシ-N- \{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラ ゾール-1-イル]フェニル<math>\{-5-クロロベンズアミド$

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び1-(3-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:84.4%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 2. 33 (3H, s), 7. 09 (1H, s), 7. 11 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 30 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 45-7. 52 (2H, m), 7. 67 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 78 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 95 (1H, s), 8. 29 (1H, s).

[0705]

(4) N- $\{3-[3,5-ピス(トリフルオロメチル) ピラゾールー1ーイル] フェニル<math>\{-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号544)$ 原料として、 $2-アセトキシ-N-\{3-[3,5-ピス(トリフルオロメチル) ピラゾールー1ーイル] フェニル<math>\{-5-クロロベンズアミドを用いて例2(2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。$

収率:69.9%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 7. 01 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 10 (1H, s), 7. 34-7. 37 (1H, m), 7. 42 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7. 50 (1H, d, J=2.4Hz), 7. 56 (1H, t, J=8.1Hz), 7. 69-7. 73 (1H, m), 7. 95-7. 98 (2H, m), 11. 57 (1H, s).

[0706]

例545:化合物番号545の化合物の製造

(1) 2-メトキシー4-フェニル安息香酸メチル

 $4- \rho$ ロロー $2- \lambda$ トキシ安息香酸メチル(904 mg, 4.5 mmol)、フェニルボロン酸(500 mg, 4.1 mmol)、炭酸セシウム(2.7 g, 8.2 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(29 mg, 0.04 mmol)を加え、120 で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($n- \infty$ キサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、標題化合物の無色油状物(410 mg, 41.2%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDCl₃): δ 3. 91 (3H, s), 3. 98 (3H, s), 7. 17 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 20 (1H, dd, J=8. 1, 1. 5Hz), 7. 31-7. 50 (3H, m), 7. 59-7. 63 (2H, m), 7. 89 (1H, d, J=8. 1Hz).

[0707]

(2) 2-メトキシー4-フェニル安息香酸

2-メトキシー4-フェニル安息香酸メチル(410mg, 1.69mmol)のメタノール(5mL)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に2規定塩酸を加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物の粗生成物(371mg, 96.0%)を得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 93 (3H, s), 7. 29 (1H, dd, J=8. 1, 1. 5Hz), 7. 34 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 40-7. 53 (3H, m), 7. 73-7. 77 (3H, m), 12. 60 (1H, s).

[0708]

(3) N-[3, 5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]ー2ーメトキシー 4ーフェニルベンズアミド

原料として、2-メトキシー4-フェニル安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:97.5%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 4. 19 (3H, s), 7. 25 (1H, m), 7. 38-7. 53 (4H, m), 7. 62-7. 65 (3H, m), 8. 12 (2H, s), 8. 35 (1H, d, J=8. 1Hz), 10. 15 (1H, brs).

[0709]

(4) N- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-ヒドロキシ -4-フェニルベンズアミド(化合物番号 5 4 5)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] -2-メトキシー4-フェニルベンズアミド(100mg,0.24mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に<math>1M三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液(0.71mL,0.71mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル

=5:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(69.3mg,71.6%)を 得た。

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 20 (1H, dd, J=8. 4. 1. 8Hz), 7. 30 (1H, d, J=1. 8Hz), 7. 39-7. 51 (3H, m), 7. 60-7. 64 (3H, m), 7. 70 (1H, brs), 8. 15 (2H, s), 8. 19 (1H, brs), 11. 59 (1H, s).

[0710]

例546:化合物番号546の化合物の製造

(1) 2-アミノー4-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール 原料として、2',5'-ジフルオロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて 例 <math>395(1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:77.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 45 (1H, d, J=2.7Hz), 7. 11-7. 17 (1H, m), 7. 19 (2H, s), 7. 28-7. 36 (1H, m), 7. 65-7. 71 (1H, m).

[0711]

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシーN-[4-(2, 5-ジフルオロフェニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド(化合物番号546)

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2ーアミノー4ー(2,5ージフルオロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率:36.5%

1H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 09 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 22-7. 30 (1H, m), 7. 37 (1H, m), 7. 53 (1H, d, J=8.7, 3.0Hz), 7. 72 (1H, d, J=2.4Hz), 7. 77-7. 84 (1H, m), 7. 94 (1H, d, J=3.0Hz), 11. 89 (1H, bs), 12. 12 (1H, bs).

[0712]

例547:化合物番号547の化合物の製造

(1) 2-アセトキシー4-クロロ安息香酸

原料として、4ークロロサリチル酸、濃硫酸、及び無水酢酸を用いて例34(1

)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:88.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 2. 25 (3H, s), 7. 42 (1H, d, J=1.8Hz), 7. 48 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7. 94 (1H, d, J=8.1Hz), 13. 31 (1H, s).

[0713]

 $(2) \ 2-r$ セトキシ $-N-\{4-[3,\ 5-r$ ス(トリフルオロメチル)ピラ yール-1-rル フェニルy-クロロベンズアミド

原料として、2-アセトキシー4-クロロ安息香酸、及び1-(4-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:74.0%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 2. 37 (3H, s), 7. 08 (1H, s), 7. 23 (1H, d, J=1.8Hz), 7. 37 (1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 7. 50 (2H, d, J=8.7Hz), 7. 77 (2H, d, J=8.7Hz), 7. 82 (1H, d, J=8.1Hz), 8. 23 (1H, s).

[0714]

収率:56.6%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 03-7. 06 (2H, m), 7. 6 1 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 81 (1H, s), 7. 89-7. 95 (3H, m), 10. 62 (1H, s), 11. 82 (1H, s).

[0715]

例548:化合物番号548の化合物の製造

(1) 1 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - フェニルー 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

原料として、4,4,4ートリフルオロー1ーフェニルー1,3ープタンジオン、及び4ーニトロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて例538(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:95.2%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 6. 80 (1H, s), 7. 22-7. 26 (2H, m), 7. 37-7. 45 (3H, m), 7. 51 (2H, d, J=9. 3Hz), 8. 22 (2H, d, J=9. 0Hz).

[0716]

(2) 1-(4-アミノフェニル) -5-フェニル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール

原料として、1-(4-ニトロフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例538(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:73.0%

 1_{H-NMR} (CDC1₃): δ 3.80 (2H, s), 6.62 (2H, d, J=8.7Hz), 6.72 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.7Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.30-7.33 (3H, m).

[0717]

(3) 5ークロロー2ーヒドロキシーNー {4ー [5ーフェニルー3ー(トリフルオロメチル) ピラゾールー1ーイル] フェニル ベンズアミド(化合物番号548)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-(4-アミノフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:73.2%

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 7. 02 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 21 (1H, s), 7. 30-7. 42 (7H, m), 7. 47 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 79 (2H, d, J=8.7Hz), 7. 89 (1H, d, J=2.7Hz), 10. 56 (1H, s), 11. 61 (1H, s).

[0718]

例549:化合物番号549の化合物の製造

(1) 2-アミノー4-(4-メトキシフェニル) チアゾール

原料として、4'ーメトキシアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395

(1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:85.2%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 76 (3H, s), 6. 82 (1H, s), 6. 92 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 01 (2H, s), 7. 7 2 (2H, d, J=8. 7Hz).

[0719]

(2) 5-クロロー2-ヒドロキシーNー [4-(4-メトキシフェニル) チア ゾールー2-イル] ベンズアミド(化合物番号549)

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2ーアミノー4ー(4ーメトキシフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:16.4%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 3. 80 (3H, s), 7. 01 (2H, d, J=9.0Hz), 7. 07 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 50-7 . 55 (2H, m), 7. 86 (2H, d, J=9.0Hz), 7. 96 (1H, d, J=2.7Hz), 11. 90 (1H, bs), 12. 04 (1H, bs).

[0720]

例550:化合物番号550の化合物の製造

(1) 2-アミノー4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール原料として、3'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン、及びチオウレアを

ページ: 389/

用いて例395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:94.1%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 19 (2H, s), 7. 27 (1H, s), 7. 61 (2H, dd, J=3. 9, 1. 5Hz), 8. 07-8. 13 (2H, m).

[0721]

(2) $5-\rho$ ロロー2-ヒドロキシーN- $\{4-[3-(トリフルオロメチル)$ フェニル] チアゾールー2-イル $\}$ ベンズアミド(化合物番号550) 原料として、 $5-\rho$ ロロサリチル酸、及び2-アミノー4-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] チアゾールを用いて例<math>16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率:31.0%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 13 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 53 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7. 70 (1H, d, J=2.4Hz), 7. 71 (1H, d, J=1.2Hz), 7. 95 (1H, d, J=2.7Hz), 8.00 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 12.16 (2H, bs).

[0722]

例551:化合物番号551の化合物の製造

(1) 2-アミノー4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) チア ゾール

原料として、2', 3', 4', 5', 6' ーペンタフルオロアセトフェノン、及び チオウレアを用いて例395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。 収率:86.7%

 1_{H-NMR} (CDC13) : δ 5. 19 (2H, s), 6. 83 (1H, s)

[0723]

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物番号<math>551)

原料として、5ークロロサリチル酸、及び2ーアミノー4ー(2,3,4,5,6ーペンタフルオロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、 標題化合物を得た。

収率:23.8%

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 08 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 53 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7. 73 (1H, s), 7. 93 (1H, d, J=2.7Hz), 11. 85 (1H, bs), 12. 15 (1H, bs).

[0724]

例552:化合物番号552の化合物の製造

 1_{H-NMR} (DMSO-d₆) : δ 7. 92-7. 98 (1H, m), 8. 0 6 (1H, d, J=2.1Hz), 8. 09 (1H, d, J=8.4Hz), 8. 22 (1H, d, J=2.1Hz), 8. 27-8. 32 (1H, m), 11 . 31 (1H, s).

[0725]

例553:化合物番号553の化合物の製造

原料として、2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒド、及び3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(例319(1)の化合物)を用いて例319(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率:88.5%

 $^{\prime\prime}_{1H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 5. 02 (2H, s), 6. 88 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 00-7. 04 (2H, m), 7. 79 (1H, s), 8. 03 (2H, s), 8. 07 (1H, s), 9. 49 (1H, s), 9 . 91 (1H, s).

[0726]

例554:化合物番号554の化合物の製造

5-クロロサリチルアルデヒド(157mg, 1mmo 1)、2-アミノー4-tert-アミルフェニル フェニル エーテル(255mg, 1mmo 1)、エタノール(2mL)の混合物を室温で18時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=100:1)で精製して、標題化合物の白色固体(57mg, 14.4%)を得た。

 1_{H-NMR} (CDCl₃): δ 0. 66 (3H, t, J=7.5Hz), 1. 26 (6H, s), 1. 61 (2H, q, J=7.5Hz), 6. 88-6. 9 4 (3H, m), 7. 04 (1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 7. 15 -7. 32 (7H, m), 8. 61 (1H, s), 13. 20 (1H, s).

[0727]

例555:化合物番号555の化合物の製造

 1_{H-NMR} (CDC13): δ 0. 69 (3H, t, J=7.6Hz), 1. 28 (6H, s), 1. 63 (2H, q, J=7.6Hz), 4. 41 (2H, s), 6. 78 (1H, m), 6. 93-6. 83 (5H, m), 7. 03 (1H, m), 7. 15 (2H, m), 7. 28 (3H, m).

[0728]

試験例1:紫外線照射に起因するメラノサイト増殖抑制試験

メラノサイトを定法に従って培養し、紫外線照射下薬剤の存在又は非存在下でのメラノサイトの増殖を測定した。その結果、化合物番号 5 0 番の化合物は 1 μ g / m l の濃度でメラノサイトの形質変化および増殖をほぼ完全に抑制した。

[0729]

【発明の効果】

本発明の医薬は皮膚への色素沈着及び/又は皮膚癌発生の予防及び/又は治療のための医薬として有用である。



【書類名】

要約書

【要約】

【課題】 紫外線照射時の皮膚への色素沈着及び皮膚癌の発生を抑制する医薬を 提供する。

【解決手段】 下記一般式(I):

【化1】

(式中、Xは主鎖の原子数が2ないし5である連結基(該連結基は置換基を有していてもよい)を表し、Aは、水素原子又はアセチル基を表し、Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、環Zは、式-O-A及び式-X-Eで表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A及び式-X-Eで表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す)で表される化合物又はその塩を含む皮膚への色素沈着及び/又は皮膚癌発生の予防及び/又は治療のための医薬。

特願2003-197807

出願人履歴情報

識別番号

[597051148]

1. 変更年月日 [変更理由]

1997年 4月11日

更理由] 新規登録住 所 東京都文

東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F

氏 名 株式会社医薬分子設計研究所

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
☐ BLACK BORDERS
IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
П отнер.

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.